

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m.**

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo

Wirkstoff: Brentuximabvedotin

Datum der Veröffentlichung: 1. März 2013

Inhalt

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
Hintergrund	7
1. Einführung	13
2. Nutzenbewertung.....	16
2.1. Fragestellung	16
2.2. Zulassungsbegründende Studien.....	16
2.3. Liste der verwendeten Quellen	17
2.4. Studiencharakteristika	18
3. Endpunkte und Erhebungsinstrumente	28
3.1. In der Nutzenbewertung berücksichtigte und nicht berücksichtigte Endpunkte	28
3.2. Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene.....	30
3.3. Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz.....	30
4. Ergebnisse zum Zusatznutzen	37
4.1. Indikation rezidierte/refraktäre Hodgkin-Lymphome (Anwendungsgebiet A)	37
4.2. Indikation rezidierte/refraktäre anaplastische großzellige Lymphome (Anwendungsgebiet B)	44
5. Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pharmazeutischen Unternehmer	49
6. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen	50
6.1. Indikation rezidierte/refraktäre Hodgkin-Lymphome (Anwendungsgebiet A)	50
6.2. Indikation rezidierte/refraktäre anaplastische großzellige Lymphome (Anwendungsgebiet B)	62
6.3. Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse.....	66
7. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	67
Referenzen.....	68
Anhang.....	70

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie Indikation rezidierte/refraktäre Hodgkin-Lymphome – Anwendungsgebiet A
- Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention in Studie SG035-0003
- Tabelle 3: Charakterisierung Studienpopulation SG035-0003 und der Population der ASCT-naiven Patienten
- Tabelle 4: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie, Indikation rezidierte/refraktäre anaplastische großzellige Lymphome – Anwendungsgebiet B
- Tabelle 5: Charakterisierung der Intervention in Studie SG035-0004
- Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen
- Tabelle 7: Matrix der vom pU als patientenrelevant bezeichneten Endpunkte aus den Kategorien Mortalität und Morbidität
- Tabelle 8: Matrix der vom pU als patientenrelevant betrachteten Endpunkte aus der Kategorie Nebenwirkungen
- Tabelle 9: Matrix weiterer, in den Zulassungsstudien erhobener Endpunkte ohne Eingang in die vorliegende Bewertung
- Tabelle 10: Beschreibung der Endpunkte und Erhebungsinstrumente der Kategorie Mortalität
- Tabelle 11: Beschreibung der Endpunkte und Erhebungsinstrumente der Kategorie Morbidität
- Tabelle 12: Ergebnisse zur Mortalität in der Indikation rezidierte/refraktäre Hodgkin-Lymphome – Anwendungsgebiet A
- Tabelle 13: Ergebnisse zur Morbidität in der Indikation rezidierte/refraktäre Hodgkin-Lymphome – Anwendungsgebiet A
- Tabelle 14: Ergebnisse der Nebenwirkungen in der Indikation rezidierte/refraktäre Hodgkin-Lymphome – Anwendungsgebiet A
- Tabelle 15: UE nach MedDRA Preferred Term
- Tabelle 16: UE mit einem CTCAE-Schweregrad ≥ 3 (3-5) nach MedDRA Preferred Term
- Tabelle 17: Ergebnisse zur Mortalität in der Indikation rezidierte/refraktäre anaplastische großzellige Lymphome – Anwendungsgebiet B
- Tabelle 18: Ergebnisse zur Morbidität in der Indikation rezidierte/refraktäre anaplastische großzellige Lymphome – Anwendungsgebiet B
- Tabelle 19: Ergebnisse der Nebenwirkungen in der Indikation rezidierte/refraktäre anaplastische großzellige Lymphome – Anwendungsgebiet B
- Tabelle 20: UE nach MedDRA Preferred Term
- Tabelle 21: UE mit einem CTCAE-Schweregrad ≥ 3 nach MedDRA Preferred Term
- Tabelle 22: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Stadieneinteilung Hodgkin-Lymphom nach Ann-Arbor-Klassifikation

Abbildung 2: Ergänzende Auswertung der Nebenwirkungen unter Brentuximabvedotin durch die EMA, gepoolte Analyse der PTs aus Studie SG035-0003 und SG035-0004

Abbildung 3: Ergänzende Auswertung der Nebenwirkungen unter Brentuximabvedotin durch die EMA, gepoolte Analyse aus Studie SG035-0003, SG035-0004 sowie Phase-I-Studien

Abkürzungsverzeichnis

ABVD	Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin
ALK	Anaplastic lymphoma kinase
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation
BEACOPP	Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Prednison
BSC	Best supportive care
CD	Cluster of differentiation
CR	Komplette Remission
CT	Computertomographie
CTCAE	United States National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events
DHAP	Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	Ereignisfreies Überleben
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FDG	[18F]-Iuorordeoxyglucose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HRS	Hodgkin-Reed-Sternberg
i.v.	Intravenös
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRF	Independent Review Facility
ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMAE	Monomethyl-Auristatin E
N	Anzahl
NPP	Named Patient Program
ORR	Objektive Ansprechrage
PET	Positronenemissions-Tomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
PPS	Per Protocol Set
PR	Partielle Remission
PT	Preferred Term

pU	Pharmazeutischer Unternehmer
r/r	Rezidiert/refraktär
RCT	Randomized Controlled Trial
RKI	Robert Koch Institut
SAE	Serious adverse events
sALCL	Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom
SCT	Stammzelltransplantation
SD	Standard Deviation
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardized MedDRA query
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organisation

Hintergrund

Brentuximabvedotin ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V).

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Brentuximabvedotin in seiner Sitzung am 26. Februar 2013 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 28. November 2012 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

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

Die Nutzenbewertung wird am 01. März 2013 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

Zusammenfassung der Bewertung

Bei Brentuximabvedotin handelt es sich um einen Wirkstoff aus der Gruppe der Zytostatika, das entsprechend der Zulassung zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom angezeigt ist:

1. Nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) oder
2. Nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine ASCT oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt (Anwendungsgebiet A).

Des Weiteren ist Brentuximabvedotin angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem systemischem anaplastischen großzelligen Lymphom (Anwendungsgebiet B).

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Brentuximabvedotin in der Indikation rezidierte/refraktäre Hodgkin-Lymphome (Anwendungsgebiet A) basieren auf der pivotalen Zulassungsstudie SG035-0003 [1] sowie auf einer aggregierten Fallserie ASCT-naiver Patienten. Bei der Studie SG035-0003 handelt es sich um eine multizentrische, einarmige, offene Phase-II-Studie zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Brentuximabvedotin als Monotherapie bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom nach vorangegangener ASCT. Nach Abschluss der Studienbehandlung findet eine weiterhin laufende Nachbeobachtung in Intervallen von 12 Wochen statt zur Generierung und Bewertung von Langzeitdaten zu Wirksamkeit und Sicherheit. Aufgrund ihres Designs und ihrer Methodik wird von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene ausgegangen.

Patienten, welche mindestens zwei vorangehende Therapien erhalten haben und für die eine ASCT oder eine Kombinationschemotherapie als Behandlungsoption nicht in Frage kommt (ASCT-naive Patienten), wurden in der Studie SG035-0003 nicht untersucht. Es existiert keine relevante Einzelstudie, in der ASCT-naive Patienten mit Brentuximabvedotin behandelt wurden. Im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens wurden Daten von einzelnen, ASCT-naiven Patienten aus verschiedenen Phase-I-Studien (SG035-0001 [2], SG035-0002 [3], SGN35-007 [4]), einer laufenden Studie (TB-BC010088 [5]) sowie aus Named Patient Program (NPP)¹ Fallserien [6] zusammengefasst und analysiert. Die aggregierte Fallserie umfasste insgesamt 59 Patienten. Bei diesen 59 Patienten handelt es sich um 33 ASCT-naive Patienten aus klinischen Phase-I-Studien und 26 ASCT-naive Patienten aus NPP-Fallserien. Die betrachtete Patientenpopulation der aggregierten Fallserie ist als sehr heterogen zu bewerten. Aufgrund der angewandten Methodik wird auch in diesem Falle von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens in der Indikation rezidierte/refraktäre anaplastische großzellige Lymphome (Anwendungsgebiet B) basieren

¹ Einsatz (noch) nicht zugelassener Arzneimittel an Patienten in besonders schweren Krankheitsfällen, die mit zugelassenen Arzneimitteln nicht zufriedenstellend behandelt werden können gemäß der Guideline on compassionate use of medicinal products, pursuant to article 83 of regulation (EC) No 726/2004 [24].

auf der pivotalen Zulassungsstudie SG035-0004 [7]. Die Studie ist eine einarmige offene Phase-II-Studie. Die Studie weist aufgrund ihres Designs ein hohes Verzerrungspotenzial auf.

Im Folgenden werden die wesentlichen Ergebnisse zusammenfassend dargestellt.

Mortalität

Zum Zeitpunkt der letzten Datenerhebung der Studie SG035-0003 (2. April 2012) waren 40 Patienten verstorben. Der Kaplan-Meier-Schätzer für die mediane Überlebenszeit wurde zum Zeitpunkt dieser Analyse noch nicht erreicht.

Für die aggregierte Fallserie der ASCT-naiven Patienten liegt keine Analyse zum Gesamtüberleben vor.

Angaben zur Mortalität für die Indikation anaplastische großzellige Lymphome basieren auf der Beschreibung des Gesamtüberlebens der Studienpopulation (Studie SG035-0004) während des Studienzeitraums. Das mediane Gesamtüberleben konnte zum Auswertungszeitpunkt nicht erreicht werden. Das geschätzte Gesamtüberleben nach 12 Monaten lag bei 70% (95%-KI: 59;82).

Eine Limitation bei der Bewertung der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben stellt das Fehlen eines Kontrollarms dar. Zur Beurteilung des Ausmaßes der Ergebnisse zum Gesamtüberleben wurde vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) ein historischer Vergleich durchgeführt. Allerdings war der vom pU durchgeführte historische Vergleich aufgrund methodischer Unzulänglichkeiten nicht geeignet, eine valide Einschätzung hinsichtlich eines Vergleichs zweier Therapievarianten in dem betrachteten Anwendungsgebiet herzuleiten.

Die Endpunkte Progressionsfreies Überleben (PFS) und Ereignisfreies Überleben (EFS) werden als nicht valide Surrogatparameter für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtmortalität eingestuft.

Morbidität

Der primäre Endpunkt in Studie SG035-0003 war die objektive Ansprechrate (ORR). Darüber hinaus wurde der Endpunkt in der aggregierten Fallserie der ASCT-naiven Patienten erhoben. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist jedoch zu berücksichtigen, dass es sich um einen Surrogatendpunkt unklarer Validität handelt. Ein weiterer Endpunkt in Studie SG035-0003 war der Anteil der Patienten, die eine komplette Remission (CR) gemäß der Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma erreichten. Insgesamt erreichten 35 Patienten eine CR. Der Anteil der CR betrug somit 33% (95%-KI: 25,2;44,4). Zur Beurteilung der Größe dieses Ergebnisses wurde vom pU ein historischer Vergleich durchgeführt. Der geschätzte Anteil der CR lag bei 15% (95%-KI: 6,5;23,5). Dieser Anteil ist signifikant niedriger als die 33% aus der Studie SG035-0003 ($p=0,005$). Allerdings war der vom pU durchgeführte historische Vergleich aufgrund methodischer Unzulänglichkeiten nicht geeignet, eine valide Einschätzung hinsichtlich eines Vergleichs zweier Therapievarianten in dem betrachteten Anwendungsgebiet herzuleiten. Bei den ASCT-naiven Patienten aus der aggregierten Fallserie wurde ebenfalls der Anteil der Patienten ermittelt, die eine CR erreichten. Eine valide Erhebung des Endpunkts ist jedoch nur für den Anteil der Patienten erfolgt, die im Rahmen der Phase-I-Studien behandelt wurden (insgesamt 33 Patienten). Es ist unklar, ob der Endpunkt bei den 26 aus NPP-Fallserien selektierten Patienten valide erhoben und adäquat operationalisiert wurde.

Die Endpunkte PFS und EFS sind kombinierte Endpunkte, die sich aus Endpunkten der Bereiche Mortalität und Morbidität zusammensetzen. Für die Kategorie Mortalität wurden diese Endpunkte als nicht validierte Surrogatendpunkte bewertet. In der vorliegenden Bewertung wurden diese Endpunkte in der Kategorie Morbidität bewertet, sind jedoch aufgrund ihrer Zusammensetzung verschiedener Endpunktkategorien unterschiedlicher Schwere und Relevanz sowie unvollständiger Ergebnisdarstellung zu den Einzelkomponenten in ihrer Patientenrelevanz fraglich und daher für eine Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht geeignet. Ergebnisse zu den beiden Endpunkten werden für die Studie SG035-0003, nicht jedoch für die aggregierte Fallserie der ASCT-Patienten, präsentiert.

Darüber hinaus wurde in Studie SG035-0003 die Rückgangsrate der B-Symptomatik ermittelt. Die Rückgangsrate der B-Symptomatik wurde als ein patientenrelevanter, morbiditätsbezogener klinischer Parameter eingeschätzt. Daten aus Studie SG035-0003 lassen einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß des Therapieansprechens und dem Rückgang von B-Symptomatik vermuten. Aufgrund der fehlenden Vergleichsgruppe ist eine abschließende Bewertung des Effekts für diesen Endpunkt nicht möglich.

Im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens wurde der Anteil der ASCT-naiven Patienten aus der aggregierten Fallserie analysiert, die nach einer Behandlung mit Brentuximabvedotin eine SCT erhielten. Die European Medicine Agency (EMA) wertete es als klinisch relevant, dass für etwa 20% der ASCT-naiven Patienten infolge eines Ansprechens auf eine Behandlung mit Brentuximabvedotin eine Therapieoption in Form einer Stammzelltransplantation (SCT) eröffnet wurde. Aufgrund fehlender Langzeitdaten sind valide Rückschlüsse, in welchem Umfang ASCT-naive Patienten von einer Behandlung mit Brentuximabvedotin und einer anschließenden SCT profitieren, nicht möglich.

Der primäre Endpunkt in Studie SG035-0004 war die ORR, definiert als Anteil der Patienten mit CR oder PR im Beobachtungszeitraum. Das Ansprechen wurde durch eine unabhängige Auswertungsstelle basierend auf den Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson 2007 [8]) beurteilt. Eine CR wurde bei 34 von 58 Patienten (59%) erreicht, eine PR bei 16 Patienten (28%).

Die Endpunkte PFS und EFS wurden für die Indikation anaplastisches großzelliges Lymphom ebenfalls in der Endpunktkategorie Morbidität bewertet (s.o.). Das PFS lag im Median bei 14,3 Monaten, das EFS im Median bei 6,7 Monaten.

Der Endpunkt Rückgangsrate B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust) wurde in Studie SG035-0004 definiert als Anteil der Patienten mit Lymphom-assoziiierter B-Symptomatik zur Baseline, die einen Rückgang aller B-Symptome während der Studiendauer erreicht haben. Von den 58 Patienten hatten zu Baseline 17 Patienten eine B-Symptomatik. Von diesen 17 Patienten erreichten 14 (82%) einen Rückgang der B-Symptomatik.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist das Verzerrungspotential aller o.g. Endpunkte hoch.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde weder in den Studien SG035-0003 und SG035-0004 noch in der aggregierten Fallserie der ASCT-naiven Patienten erfasst.

Nebenwirkungen

Es liegen deskriptive Angaben zu Patientenanteilen mit unerwünschten Ereignissen (UE) vor. In Studie SG035-0003 war der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE sehr hoch (98%). Der Anteil der Patienten, bei denen mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) auftrat, betrug 25%. UE mit einem CTCAE-Schweregrad ≥ 3 traten bei 55% aller Patienten auf. Bei 20% der Patienten führten UE zu einem Therapieabbruch. Darüber hinaus wurde in einer post-hoc Analyse das Auftreten von UE mit dem Standardized MedDRA query (SMQ) „Periphere Neuropathie“ untersucht. Der Anteil der Patienten, bei denen periphere Neuropathien auftraten, betrug 55%. Hämatologische UE wie Neutropenien, Thrombozytopenien und Anämien waren die häufigsten UE mit einem CTCAE-Schweregrad ≥ 3 . Andere sehr häufige UE umfassten, unabhängig von ihrem jeweiligen Schweregrad, folgende PTs: Fatigue, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoen, Infektionen der oberen Atemwege, Fieber, infusionsbedingte Reaktionen und Myalgie. In Studie SG035-0003 verstarb kein Patient während der laufenden Behandlung mit Brentuximabvedotin bzw. während der SAE Follow-up Beobachtungsperiode von 30 Tagen nach Beendigung der Studienmedikation.

Zu der aggregierten Fallserie der ASCT-naiven Patienten liegen deskriptive Angaben über die häufigsten UE vor. Diesen Auswertungen ist jedoch nicht zu entnehmen, bei wie vielen der insgesamt 59 selektierten ASCT-naiven Patienten aus den Phase-I-Studien sowie der NPP-Fallserien UE auftraten. UE mit dem SMQ „Periphere Neuropathie“ machten auch in dieser Population etwa die Hälfte aller aufgetretenen UE aus. Andere häufige UE waren Fatigue, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoen sowie Neutropenien. Diese Befunde decken sich weitgehend mit den Beobachtungen in Studie SG035-0003. SUE traten etwa in derselben Häufigkeit (25,4%) wie in Studie SG035-0003 auf (25%), wohingegen UE mit einem CTCAE-Schweregrad ≥ 3 (42,4%) und UE, die zu einem Therapieabbruch führten (12%) etwas seltener auftraten als im Vergleich zu Studie SG035-0003 (55% bzw. 20%).

In Studie SG035-0004 (Anwendungsgebiet B) trat mindestens ein UE bei 58 von 58 (100%) Patienten auf. Die häufigsten UE waren die periphere sensorische Neuropathie (41%), Übelkeit (40%), Müdigkeit (38%), Pyrexie (34%), Diarrhoe (29%), Hautausschlag (24%), Obstipation (22%) und Neutropenie (21%). UE mit einem CTCAE-Schweregrad von 3 oder höher traten bei 36 von 58 (62%) Patienten auf. Die häufigsten waren Neutropenie (21%), Thrombozytopenie (14%) und periphere sensorische Neuropathie (12%). UE, die zum Behandlungsabbruch führten traten bei 16 von 58 (28%) Patienten auf. Von den 58 Patienten verstarben 19 (33%).

Insgesamt bleibt bei der Betrachtung der Nebenwirkungen festzuhalten, dass es sich in den Zulassungsstudien um relativ kurze Beobachtungszeiträume handelt und die Daten zur Sicherheit vom Brentuximabvedotin noch nicht ausreichend untersucht wurden.

Eine Limitation bei der Bewertung der UE stellt das Fehlen eines Kontrollarms dar.

1. Einführung

Bei Brentuximabvedotin (Handelsname Adcetris®) handelt es sich um einen Wirkstoff aus der Gruppe der Zytostatika. Die Zulassung durch die Europäische Kommission wurde am 25. Oktober 2012 [9] erteilt. Seit dem 01. Dezember 2012 ist der Wirkstoff auf dem deutschen Markt verfügbar.

Brentuximabvedotin ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom:

Nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) oder

Nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine ASCT oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt (Anwendungsgebiet A).

Brentuximabvedotin ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem systemischen anaplastischen großzelligen Lymphom (sALCL, Anwendungsgebiet B).

Bislang gibt es in Deutschland keine für diese Indikationen zugelassenen Medikamente. In den USA ist Brentuximabvedotin seit August 2011 zugelassen [10].

Brentuximabvedotin ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat. Es besteht aus einem chimären anti-CD30 Antikörper, welches über eine Aminosäurebrücke mit dem antimikrotubulären Wirkstoff Monomethyl-Auristatin E (MMAE) verbunden ist. Brentuximabvedotin bindet an der Zelloberfläche von Tumorzellen, welche das Oberflächenantigen CD30 exprimieren. Im weiteren Verlauf findet eine Internalisierung des Antigen-Antikörperkomplexes in das Zellinnere statt. Dort wird MMAE als aktive Substanz mittels proteolytischer Spaltung freigesetzt. MMAE interagiert mit Tubulin und stört somit das Mikrotubuli-Netzwerk innerhalb der Zelle, wodurch der Zellzyklus unterbrochen und eine Apoptose ausgelöst wird [11].

Brentuximabvedotin wird laut Fachinformation in einer Dosierung von 1,8 mg/m² Körperoberfläche als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle drei Wochen verabreicht.

Krankheitsbild und Symptomatik Hodgkin-Lymphom

Das Hodgkin-Lymphom (ICD-10 C81) ist eine maligne Erkrankung des Lymphsystems. Zum Zeitpunkt der Diagnose werden bei einem Großteil der Patienten Lymphknotenschwellungen festgestellt, welche vor allem am Hals (zervikal), unter der Achsel (axillär) oder in der Leistenregion (inguinal) auftreten, in selteneren Fällen auch im Mittelfeld des Brustkorbs (mediastinal). In 40% der Fälle kommt es begleitend zu unspezifischen Allgemeinsymptomen, der so genannten B-Symptomatik. Typische Symptome sind u.a.:

- Fieber
- Nachtschweiß
- Unbeabsichtigte Gewichtsabnahme von mehr als zehn Prozent innerhalb von sechs Monaten

Je nach Befallsmuster kann z.B. bei mediastinalen Lymphknotenschwellungen Reizhusten auftreten. Organbeteiligungen können u.a. in Form einer Hepatomegalie oder Splenomegalie, ein Befall des Knochenmarks mit Veränderungen des Blutbildes, neurologischen oder endokrinen Störungen einhergehen [12, 13].

Kennzeichnend für die histologische Diagnose eines Hodgkin-Lymphoms sind die einkernigen Hodgkin-Zellen sowie die mehrkernigen Sternberg-Reed-Riesenzellen, oft auch als Hodgkin-Reed-Sternberg-Zellen (HRS-Zellen) bezeichnet. Sie sind die eigentlichen maligne entarteten Zellen des Hodgkin-Lymphoms [14, 15].

Einteilung Hodgkin-Lymphom

Die WHO unterscheidet in ihrer Klassifikation vier histologische Typen des so genannten klassischen Hodgkin-Lymphoms von einer weiteren Form, dem lymphozytenprädominanten Lymphom. Die klassische Form ist durch die immunohistochemisch nachweisbaren Oberflächenmerkmale CD30 sowie teilweise CD15 gekennzeichnet. Die vier unterschiedlichen Typen sind im Einzelnen [16]:

- nodulär-sklerosierende Form (40 bis 70 Prozent der Fälle)
Betroffen sind häufig junge weibliche Patienten vor allem bei mediastinalem und supraklavikulärem Befall.
- gemischtzellige Form (30 bis 50 Prozent der Fälle)
Bei über 50 Jahre alten Patienten ist dies die häufigste Form des Hodgkin-Lymphoms, wobei Männer häufiger als Frauen betroffen sind.
- lymphozytenreiche Form (drei bis vier Prozent der Fälle)
Diese Form tritt meistens als zervikaler oder axillärer Lymphknotenbefall auf und kommt gehäuft bei männlichen Patienten um das 30. Lebensjahr vor.
- lymphozytenarme Form (ein bis zwei Prozent der Fälle)
Diese seltene Form ist typisch für Patienten im hohen Alter und manifestiert sich primär im Abdominalbereich.

Abbildung 1: Stadieneinteilung Hodgkin-Lymphom nach Ann-Arbor-Klassifikation [17]

Stadium I	Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I _N) oder eines einzigen lokalisierten extranodalen Herdes (I _E)
Stadium II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II _N) oder lokalisierte extranodale Herde und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II _E)
Stadium III	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III _N) oder lokalisierte extranodale Herde auf beiden Seiten des Zwerchfells (III _E)
Stadium IV	Disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von Lymphknoten

Zusätze:

A – ohne B-Symptome

B – mit B-Symptomen

E – extranodaler Befall (außerhalb von Lymphknoten)

S – Milzbefall (Splen)

X – größere Tumor-Masse (Bulk oder bulky disease: Tumor > 10 cm maximaler Durchmesser bei Erwachsenen)

Krankheitsbild systemisch anaplastisches großzelliges Lymphom (sALCL)

Beim anaplastischen großzelligen Lymphom handelt es sich um eine bösartige Erkrankung des lymphatischen Systems aus der Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL). Das ALCL zählt nach der WHO Klassifikation zu den T-Zell Lymphomen, die etwa 10% der NHL ausmachen (Kompetenznetz Maligne Lymphome). Der Anteil von ALCL an allen T-Zell Lymphomen liegt bei etwa 2-8%. ALCL werden unterschieden in zwei distinkte Formen, eine systemische und eine kutane. Die 5-Jahres Überlebensrate bei Erwachsenen liegt bei 70% (ALK-positive Patienten) bzw. 49% (ALK-negative Patienten).

2. Nutzenbewertung

2.1. Fragestellung

Brentuximabvedotin ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“ zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom nach einer ASCT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine ASCT oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt, sowie zur Behandlung von erwachsenen Frauen und Männern mit rezidiviertem oder refraktärem systemischen anaplastischen großzelligen Lymphom (sALCL). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Für diese Fälle wird eine zweckmäßige Vergleichstherapie zur Bewertung nicht herangezogen.

In die Bewertung werden entsprechend des zugelassenen Anwendungsgebiets erwachsene Frauen und Männer mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom nach einer ASCT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine ASCT oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt, eingeschlossen sowie erwachsene Frauen und Männer mit rezidiviertem oder refraktärem systemischen anaplastischen großzelligen Lymphom (sALCL). Ein Vergleich zu einer Kontrollintervention ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns nicht möglich. Für die Endpunkte „Gesamt mortalität“ (für die Indikation rezidivierte/refraktäre Hodgkin-Lymphome) und „Komplette Remission“ wurden vom pU im Rahmen des Zulassungsverfahrens Daten für einen historischen Vergleich vorgelegt.

Die Zulassungsstudien werden mit ihren Charakteristika und den gewählten Endpunkten dargestellt. Für die eingeschlossene Studien und die als relevant betrachteten Endpunkte wird jeweils das Verzerrungspotenzial bestimmt, die relevanten Ergebnisse dargestellt und einer Bewertung unterzogen.

2.2. Zulassungsbegründende Studien

Für die Indikation rezidivierte/refraktäre Hodgkin-Lymphome (Anwendungsgebiet A):

Pivotal (Phase-II-)Studie:

- Studie SG035-0003: multizentrische, einarmige, offene Phase-II-Studie zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Brentuximabvedotin als Monotherapie bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom nach vorangegangener autologer Stammzelltransplantation.

Aggregierte Fallserie ASCT-naiver Patienten:

- Patienten, welche mindestens zwei vorangehende Therapien erhalten haben und für die eine autologe Stammzelltransplantation oder eine Kombinationschemotherapie als

Behandlungsoption nicht in Frage kommt (ASCT-naive Patienten), wurden in der Zulassungsstudie SG035-0003 nicht untersucht. Es existiert keine relevante Einzelstudie, in der ASCT-naive Patienten mit Brentuximabvedotin behandelt wurden. Im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens wurden Daten einzelner, ASCT-naiver Patienten aus verschiedenen Phase-I-Studien (SG035-0001, SG035-0002, SGN35-007), einer laufenden Studie aus Japan (TB-BC010088) sowie aus NPP-Fallserien zusammengefasst. Daten aus dieser aggregierten Fallserie waren die Grundlage für die vorliegende Bewertung. Die genannten Einzelstudien sind hingegen aufgrund ihres Designs nicht zur Beantwortung der Fragestellung geeignet und gehen nicht in die vorliegende Bewertung ein. Daher schloss der pU diese Studien bei seiner Bewertung aus.

Für die Indikation anaplastische großzellige Lymphome (Anwendungsgebiet B):

Pivotale (Phase-II-)Studie:

- SG035-0004 (sALCL): einarmige, offene, multizentrische Studie

2.3. Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Brentuximabvedotin wurden folgende Studien herangezogen:

- European Public Assessment Report (EMA, 2012 [9])
- Herstellerdossier zu Brentuximabvedotin
- Responses to Day 180 Questions [18]

Studie SG035-0003:

- Studienbericht inkl. Studienprotokoll (A Pivotal Study of SGN-35 in Treatment of Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma (HL))
- Publikation der Studie: 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*. J Clin Oncol 2012. [19]

Studie SG035-0004:

- Studienbericht inkl. Studienprotokoll "A Phase II study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma"

2.4. Studiencharakteristika

2.4.1. Indikation rezidierte/refraktäre Hodgkin-Lymphome (Anwendungsgebiet A)

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Brentuximabvedotin basieren auf der Zulassungsstudie SG035-0003 für ASCT-vortheraierte Patienten. Diese werden in Tabelle 1 charakterisiert.

Für ASCT-naive Patienten liegen lediglich Daten aus einer aggregierten Fallserie vor. Diese stammen von relevanten Patienten aus einzelnen Phase-I-Studien (SG035-0001, SG035-0002, SGN35-007), einer laufenden Studie (TB-BC010088) sowie aus NPP-Fallserien.

Tabelle 1: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – Indikation rezidierte/refraktäre Hodgkin-Lymphome – Anwendungsgebiet A

Studie	SG035-0003
Design	einarmig, multizentrisch, offen, Phase II
Population	Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Hodgkin-Lymphom, die eine ASCT erhalten haben und älter als 12 Jahre (US-Zentren) bzw. 18 Jahre (nicht-US-Zentren) sind
Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	<u>Intervention</u> : Brentuximabvedotin 1,8 mg/kg ^{1),2)} als 30-minütige intravenöse (i.v.) Infusion am Tag 1 eines jeden 21-Tage Zyklus, die ambulant durchgeführt wurde. N (Anzahl)=102
Studiendauer	Die Behandlung mit Brentuximabvedotin in den beschriebenen Zyklen wurde fortgesetzt bis <ul style="list-style-type: none"> zum Auftreten einer Krankheitsprogression zum Erreichen einer Stabilisierung der Erkrankung oder Besserung und Abschluss von 16 Zyklen Untersucher oder Patient es als bestes Interesse für den Patienten ansehen, die Behandlung abzubrechen Die Zahl der verabreichten Zyklen betrug minimal 8 und maximal 16 Zyklen. Nach Behandlungsende wurden die Patienten alle 12 Wochen in Bezug auf Krankheitsstatus ³⁾ oder Tod nachbeobachtet. Nach Beendigung der Studie (4. August 2010) fand eine weitere ungeplante Analyse des PFS und der Ansprechdauer (1. August 2011) sowie des Gesamtüberlebens (2. April 2012) statt. Die Begründung dafür waren Nachfragen EMA im Rahmen des Zulassungsverfahrens bzw. zusätzliche Auswertungen für die Dossiererstellung. Die Nachbeobachtungszeit zur Sammlung von Langzeitdaten hält an.
Ort und Zeitraum der Durchführung	Multizentrische Studie in 25 klinischen Zentren: Italien, Frankreich, USA, Kanada Zeitraum: 18. Februar 2009 bis 4. August 2010 ⁴⁾ Nachbeobachtungsphase läuft noch

Studie	SG035-0003
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • objektive Ansprechrate (ORR) <p>-----</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ansprechdauer (DOR) • Komplette Remission (CR) • Progressionsfreies Überleben (PFS) • Gesamtüberleben (OS) <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ereignisfreies Überleben (EFS) • Rückgangsrage B-Symptomatik <p>Sicherheit und Verträglichkeit: Es wurden allgemein folgende Sicherheitsaspekte erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nebenwirkungen • Schwerwiegende Nebenwirkungen • Klinische Laborparameter • ECOG-Performance-Status • Vitalzeichen • Elektrokardiogram (EKG) • Begleitmedikation • Tod • Immunogene Aktivität gegen Brentuximabvedotin
Subgruppenanalysen (gemäß statistischem Analyseplan)	<p><u>Subgruppenanalysen (deskriptiv):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (12-17; 18-65; > 65) • Geschlecht • Körpergewicht zu Baseline (≤ 100 und > 100kg) • Vorangegangene Radiotherapie gegen Tumorerkrankung (Ja/Nein) • ECOG-Performace-Status zu Basline (0,1) • B-Symptomatik zu Baseline • Zahl der Behandlungen vor ASCT (≤ 2, > 2) • Zahl der Behandlungen nach ASCT ($= 0$, ≥ 1) • Zeitraum von ASCT bis zum Auftreten eines Rezidivs nach ASCT (\leq, > 1 Jahr)

¹⁾ Die verabreichte Dosis wurde anhand des Gewichts des Patienten bei Baseline berechnet. Eine Dosisanpassung erfolgte für Patienten, die eine Gewichtsveränderung von $\geq 10\%$ während der Behandlung hatten. Die Dosis für Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 100 kg wurde auf der Basis von 100 kg berechnet.

²⁾ Intraindividuelle Dosisanpassungen bis 1,2 mg/kg waren möglich je nach Art und Schwere der Toxizität. Trat während eines laufenden Zyklus eine Toxizität auf, die in Zusammenhang mit der Behandlung gesehen wurde, war eine Verschiebung des nachfolgenden Zyklus um bis zu 3 Wochen möglich. Dauerhafte Dosisverringereungen waren nicht erlaubt, falls erforderlich konnten diese nach Rücksprache zwischen Prüfarzt und Sponsor durchgeführt werden.

- ³⁾ Patienten, bei denen sich zum Behandlungsende eine Krankheitsstabilisierung oder bessere Resultate einstellen, wurden alle 12 Wochen bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression oder Rezidiv einer computertomographischen Untersuchung (CT) unterzogen.
- ⁴⁾ Auf Nachfrage der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) wurde eine weitere Analyse (cut-off 1. August 2011) zu den Endpunkten Gesamtüberleben, PFS und Ansprechdauer durchgeführt.

Studie SG035-0003 ist eine prospektive, einarmige, multizentrische, offene Studie der Phase II. In diese Studie wurden Patienten eingeschlossen, bei denen ein histologisch dokumentiertes, rezidiertes oder refraktäres CD30+ Hodgkin-Lymphom vorlag und die mindestens eine ASCT als Vortherapie erhalten haben. Brentuximabvedotin wurde in einer Dosierung von 1,8 mg/kg als 30 minütige intravenöse Infusion am ersten Tag eines jeden 21-Tage Zyklus verabreicht. Die Zahl der verabreichten Zyklen betrug minimal 8 und maximal 16 Zyklen. Die Behandlung wurde fortgesetzt bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, dem Erreichen einer Stabilisierung der Erkrankung oder Besserung und Abschluss von 16 Zyklen oder wenn Untersucher oder Patient es als bestes Interesse für den Patienten ansahen, die Behandlung abzubrechen. Nach Behandlungsende wurden die Patienten alle 12 Wochen in Bezug auf Krankheitsstatus oder Tod nachbeobachtet. Die Nachbeobachtungsphase dauert weiterhin an. Primärer Endpunkt zur Ermittlung der Wirksamkeit war die ORR. Weitere Endpunkte in der Studie umfassten Ansprechdauer, Gesamtüberleben, CR, PFS, EFS, Rückgangsrates von B-Symptomatik, pharmakokinetische Analysen sowie die Untersuchung der Sicherheit der Studienteilnehmer. A priori vorgesehene Subgruppenanalysen hatten lediglich deskriptiven Charakter.

Die Intervention in Studie SG035-0003 ist in Tabelle 2 dargestellt. Die Dosierung von Brentuximabvedotin erfolgte gemäß der Zulassung. Intraindividuelle Dosisanpassungen bis 1,2 mg/kg waren möglich je nach Art und Schwere der Toxizität. Trat während eines laufenden Zyklus eine Toxizität auf, die in Zusammenhang mit der Behandlung gesehen wurde, war eine Verschiebung des nachfolgenden Zyklus um bis zu 3 Wochen möglich. Dauerhafte Dosisreduktionen waren nicht erlaubt. Falls erforderlich konnten diese nach Rücksprache zwischen Prüfarzt und Sponsor durchgeführt werden.

Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention in Studie SG035-0003

Studie	Intervention	Kontrolle
SG035-0003	Brentuximabvedotin 1,8 mg/kg als 30-minütige i.v. Infusion an Tag 1 eines jeden 21-Tage-Zyklus, die ambulant durchgeführt wurde. Minimal 8 Zyklen, maximal 16 Zyklen.	Einarmsige Studie, kein Kontrollarm
	<u>Begleitmedikation:</u> <ul style="list-style-type: none"> Jegliche Begleitmedikation und Bluttransfusion musste im CRF dokumentiert werden <u>erlaubte Begleitmedikation</u> <ul style="list-style-type: none"> Intermittierende Kortikosteroidapplikationen zur Therapie von Hypersensitivitäten Thrombozyten bzw. Erythrozyten CSF Erythrozyten und Thrombozytentransfusionen G-CSF zur Therapie der Neutropenie Prednison oder hormonelle Therapien bei stabiler Dosierung über einen Zeitraum von einem Monat vor Studientherapiebeginn <u>Unerlaubte Medikationen</u> <ul style="list-style-type: none"> Hohe Kortikoiddosen (> 20 Prednisonäquivalente) Antineoplastische Therapien in Form von Chemotherapien, Biologicals, Hormonen, chirurgischen Eingriffen, palliativer Strahlenbehandlung oder Immuntherapeutika Behandlung mit einer nicht zugelassenen Substanz Gleichzeitige Teilnahme an einer weiteren klinischen Studie 	

Tabelle 3: Charakterisierung Studienpopulation SG035-0003 [Intention-to-treat (ITT)-Population] und der Population der ASCT-naiven Patienten

Studie	SG035-0003	Aggregierte Fallserie ASCT-naive Patienten
N	N=102	N=59
zulassungskonforme Behandlung ¹⁾ ; N (%)	102 (100)	41 (69)
Studienabbrecher N (%)	N = 17 <u>Hauptgründe:</u> Tod: 13 Progression: 2 Widerruf Einverständniserklärung: 1 Lost to follow up: 1	-
Patienten eingetreten in Langzeit follow-up; N (%)	99 (97)	-
Alter Mittel (SD) / Median (min-max)	34,1 (12,2) / 31,0 (15-77)	27 / 35 (12-88)

Studie	SG035-0003	Aggregierte Fallserie ASCT-naive Patienten
Geschlecht w / m (%)	54 (53) / 48 (47)	22 (37,3) / 37 (62,7)
Ethnizität N (%)	89 (87) kaukasisch, 5 (5) schwarz, 7 (7) asiatisch, 1 (1) sonstige	-
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose N (%)	Stadium I: 4 (4) Stadium II: 47 (46) Stadium III: 27 (26) Stadium IV: 20 (20) Unbekannt: 4 (4)	Stadium I: 1 (1,7) Stadium II: 16 (27,1) Stadium III: 14 (23,7) Stadium IV: 21 (35,6) Unbekannt: 7 (11,9)
Knochenmarkinfiltration zu Baseline N (%)	8 (8)	6 (10,2) Unbekannt: 21 (35,6)
ECOG-Performance-Status ²⁾ N (%)	Status 0: 42 (41) Status 1: 60 (59)	Status 0: 22 (37,3) Status 1: 23 (39) Status 2: 10 (16,9) Status 3: 4 (6,8)
Vorbehandlung mit Strahlentherapie N (%)	67 (66)	-
Anzahl antineoplastischer Vortherapien Median (min-max)	3,5 (1-13)	-
Anzahl der vorangehenden ASCT N (%)	1: 91 (89) 2: 11 (11)	-
B-Symptomatik zu Baseline N (%)	35 (35)	23 (39)

¹⁾ Brentuximabvedotin 1,8 mg/kg als intravenöse (i.v.) Infusion an Tag 1 eines jeden 21-Tage-Zyklus

²⁾ 0: Volle Aktivität, normales Leben möglich; 1: Eingeschränkte Aktivität, leichte Arbeit möglich, 2: Selbstversorgung möglich, nicht arbeitsfähig, nicht bettlägerig, muss < 50% der Tageszeit ruhen; 3: Selbstversorgung möglich, nicht arbeitsfähig, nicht bettlägerig, muss < 50% der Tageszeit ruhen; 4: Bettlägerig und völlig pflegebedürftig; 5: Tod.

Demografische Baseline-Charakteristika:

Die demographischen Charakteristika der ASCT-naiven Patienten aus der aggregierten Fallserie unterschieden sich in einigen Punkten von den in Studie SG035-0003 eingeschlossenen, ASCT-vortherapierten Patienten. Beide Geschlechter waren in Studie SG035-0003 annähernd gleichmäßig vertreten, wohingegen bei den ASCT-naiven Patienten Männer deutlich häufiger vertreten waren als Frauen (62% versus 47%). In Studie SG035-0003 war der Anteil von Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose die Erkrankung bereits in Stadium IV festgestellt wurde mit 20% geringer als in der aggregierten Fallserie ASCT-naiver Patienten (35,6%). Zudem wurden in Studie SG035-0003 lediglich Patienten eingeschlossen, die einen ECOG-Performance-Status von 0 oder 1 aufwiesen. Im Rahmen der Behandlung der ASCT-naiven Patienten waren hingegen auch Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 2 und 3 vertreten. Die Höhe des ECOG-Performance-Status korreliert mit der Aktivität des Patienten im Alltag und ist somit ein Maß für die individuelle Morbidität. In der

aggregierten Fallserie war somit im Vergleich zu Studie SG035-0003 ein höherer Anteil an Patienten zu verzeichnen, die eine schlechtere Gesamtprognose bzw. eine höhere Morbidität aufwiesen.

Anzahl der ASCT-Vortherapien in Studie SG035-0003 :

Der überwiegende Teil der Patienten, welche in Studie SG035-0003 eingeschlossen wurden, hatte lediglich eine vorangehende ASCT erhalten (89%). 11% der behandelten Patienten hatten jedoch vor Studieneinschluss zwei vorangehende ASCT erhalten.

2.4.2. Indikation rezidiverte/refraktäre anaplastische großzellige Lymphome (Anwendungsgebiet B)

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Brentuximabvedotin basieren auf der pivotalen Phase-II-Studie SG035-0004.

SG035-0004 ist eine einarmige, offene, multizentrische Studie der Phase II. Eingeschlossen wurden Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL).

Alle Patienten erhielten die Studienmedikation Brentuximabvedotin. Der erste Patient wurde im Juni 2009 eingeschlossen. Auswertungen liegen bis Juli 2011 vor (bis April 2012 für die Variable Gesamtüberleben). Die Nachbeobachtungszeit hält noch an.

Der primäre Endpunkt der Studie war die ORR, basierend auf der Einschätzung einer unabhängigen Auswertungsstelle. Die ORR wurde anhand der „Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma“ (Cheeson 2007) bestimmt.

Sekundäre Endpunkte waren CR, Dauer des Ansprechens, PFS, Gesamtüberleben und pharmakokinetische Variablen (Tabelle 4).

Tabelle 4: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie, Indikation rezidivierte/refraktäre anaplastische großzellige Lymphome – Anwendungsgebiet B

Studie	SG035-0004
Design	Einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie
Population	Einschlusskriterien <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL), nach vorhergegangener Erstlinien-Chemotherapie • Dokumentierter anaplastischer Lymphom Kinase (ALK-) Status • Histologisch dokumentierter CD30 Status • Alter ≥ 18 (≥ 12 für Nordamerika) • Fluorodeoxyglucose (FDG)-avid und messbare Läsionen von mindestens 1,5 cm nach PET und CT

Studie	SG035-0004
	<ul style="list-style-type: none"> • Frühere ASCT ≥ 12 Wochen vor der ersten Studienmedikation und/oder Abschluss von früheren Therapien (Strahlen, Chemo, Biologica, Immuntherapie, Studienmedikation) ≥ 4 Wochen vor erster Studienmedikation • ECOG-Performance-Status 0 oder 1 • Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1000/\mu\text{L}$, Platelets $\geq 50,000/\mu\text{L}$, Bilirubin $\leq 1,5x$ obere Grenze des Normalwertes oder $\leq 3x$ obere Grenze des Normalwertes für Patienten mit Gilbert Syndrom, Serumkreatinin $\leq 1,5x$ obere Grenze des Normalwertes, Alanin-Aminotransferase und Aspartat- Aminotransferase $\leq 2,5x$ obere Grenze des Normalwertes • Gebärfähige Frauen müssen einen negativen Schwangerschaftstest in den 7 Tagen vor der ersten Studienmedikation haben • Gebärfähige Frauen und Männer mit gebärfähigen Frauen müssen empfängnisverhütende Mittel einsetzen während der Studie bis 30 Tage nach der letzten Studienmedikation • Informed Cosent <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frühere Behandlung mit Brentuximabvedotin • Frühere allogene SCT • Aktuelle kutane ALCL • Herzinsuffizienz (NYHA III oder IV) • Frühere Krebserkrankung, die nicht seit mindestens 3 Jahren in Remission ist (außer Non-melanoma Hautkrebs, lokalisierter Prostatakrebs, Zervikalkarzinom in situ oder Dysplasie nach PAP Abstrich) • Zerebrale Erkrankung • Behandlungsbedürftige virale, bakterielle oder fungale Infektion ≤ 2 Wochen vor erster Studienmedikation • Aktuelle Therapie mit anderer systemischer Krebsmedikation • Therapie mit Kortikosteroiden ≥ 20 mg Prednison (oder äquivalent) ≤ 1 Woche vor erster Studienmedikation • Schwangerschaft oder Stillzeit • Überempfindlichkeit gegen Bestandteile der Studienmedikation • Unfähigkeit zu Informed Consent (z.B. Demenz)
Intervention	<p>Brentuximabvedotin 1,8 mg/kg Körpergewicht alle drei Wochen als Infusion über eine Vene (maximal 16 Zyklen)</p> <p>Fortsetzung der Behandlung bis Krankheitsprogression oder inakzeptablen Nebenwirkungen, oder Fortsetzen bis zu einem Jahr bei Stabilisierung oder Verbesserung der Erkrankung.</p> <p>Reduzierung der Dosierung auf 1,2 mg/kg oder Verschieben der Behandlung bis zu drei Wochen bei Nebenwirkungen waren möglich.</p>
Studiendauer	24 Monate
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Ort: USA, Kanada, Frankreich, Belgien, Großbritannien (insgesamt 22 Zentren)</p> <p>Zeitraum: 06/2009 – 06/2011</p>
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Objective Response Rate (ORR) gemäß IRF <p>-----</p>

Studie	SG035-0004
Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Duration of Response gemäß IRF • Complete Remission gemäß IRF • Progressionsfreies Überleben gemäß IRF • Gesamtüberleben • Pharmakokinetik <p>Weitere Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ereignisfreies Überleben (EFS) • Rückgang der B-Symptomatik • Level von Plasmazytokinen, Chemokinen, löslichem CD30 <p>Sicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod, (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse • Klinische Laborwerte • ECOG-Performance-Status • Vitalzeichen • Elektrokardiogramm • Begleitmedikation
Subgruppenanalysen	<ul style="list-style-type: none"> • Alter (12-17 Jahre, 18-64 Jahre, ≥ 65 Jahre) • Alter (12-40 Jahre, > 40 Jahre) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Baseline Gewicht (≤ 100kg, > 100kg) • 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)

In Tabelle 5 wird die in der Zulassungsstudie verwendete Intervention sowie die erlaubte und nicht erlaubte Begleitmedikation genauer beschrieben. Alle Patienten erhielten die Studienmedikation Brentuximabvedotin in der Dosierung von 1,8 mg/kg Körpergewicht alle drei Wochen als intravenöse Infusion. Die Patienten erhielten die Medikation bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression oder von schwerwiegenden Nebenwirkungen. Patienten mit Stabilisierung oder Verbesserung der Erkrankung erhielten mindestens 8 und höchsten 16 Behandlungszyklen. Eine Dosisanpassung oder ein Behandlungsaufschub aufgrund Unverträglichkeit war erlaubt. Begleitmedikationen mussten dokumentiert werden. Andere antineoplastische Therapien oder Studienmedikationen waren nicht erlaubt.

Tabelle 5: Charakterisierung der Intervention in Studie SG035-0004

Studie	Intervention
SG035-0004	<p>Brentuximabvedotin 1,8 mg/kg Körpergewicht (bis maximal 100 kg) Infusion am ersten Tag jedes 21-Tage-Zyklus, minimal 8, maximal 16 Zyklen.</p> <p>Dosisanpassungen auf 1,2 mg/kg aufgrund Unverträglichkeit oder Aufschub des nächsten Behandlungszyklus für 3 Wochen waren gemäß Studienprotokoll erlaubt</p> <p><u>Begleitmedikation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Jegliche Begleitmedikation musste im CRF dokumentiert werden <p><u>Eingeschränkte Begleitmedikation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Hormontherapie und Kortikoide waren erlaubt sofern die Dosierung stabil war ≤ 4 Wochen vor der ersten Studienmedikation und 20 mg Prednison-Äquivalente nicht überschreiten <p><u>Unerlaubte Medikation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Andere Krebsmedikation Anderes Studienmedikament

Die Studienpopulation ist in Tabelle 6 beschrieben. Es wurden 58 Patienten eingeschlossen. Es gab keine Studienabbrecher. Drei Patienten entsprachen nicht den vorab definierten Einschlusskriterien: zwei Patienten waren auf Basis der Histologie nicht an einen systemischen großzelligen anaplastischen Lymphom erkrankt, und ein Patient hatte einen ECOG-Performance-Status 2. Diese Patienten sind in den ITT Auswertungen enthalten.

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen (Intention-to-Treat [ITT]-Population)

Merkmal	
Fallzahl	N=58
Studienabbrecher N (%)	0 (0)
Alter, Median (min-max)	52 (14-76)
Geschlecht w / m (%)	25 (43%) / 33 (57%)
Ethnizität N (%)	48 (83) kaukasisch, 7 (12) schwarz, 1 (2) asiatisch, 2 (3) sonstige
BMI, Mittelwert (SD)	26,4 (+/- 6,2)
ECOG-Performance-Status N (%)	Status 0: 19 (33) Status 1: 38 (65) Status 2: 1 (2)
Pathologische Diagnose sALCL / Andere, N (%)	56 (97) / 2 (3)
Vorangegangene ASCT, N (%)	15 (26)
Vorangegangene Chemotherapien (min-max),	2 (1-6)
CD30, N (%)	57 (98)
ALK-negativ, N (%)	42 (72)

Merkmal	
Primär refraktär nach Erstlinientherapie, N (%)	36 (62)
Refraktär nach letzter Therapie, N (%)	29 (50)
Rezidiv nach letzter Therapie, N (%)	29 (50)
Baseline-B-Symptome, N (%)	17 (29)
Stadium III bei Erstdiagnose, N (%)	8 (14)
Stadium IV bei Erstdiagnose, N (%)	21 (36)

3. Endpunkte und Erhebungsinstrumente

3.1. In der Nutzenbewertung berücksichtigte und nicht berücksichtigte Endpunkte (und deren Datenverfügbarkeit)

In Tabelle 7 und Tabelle 8 werden alle Endpunkte aufgeführt, die in die Nutzenbewertung eingeflossen sind. Grundlage der Auswahl war einerseits das Dossier des pU (Modul 4 A + B, Abschnitt 4.4.4), in dem er die Ergebnisse seiner Zulassungsstudien zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens darlegt (unabhängig von der Einschätzung der Patientenrelevanz). Des Weiteren wurden Endpunkte aufgenommen, die zusätzlich für die Bewertung herangezogen wurden. In Tabelle 9 werden weitere Endpunkte aufgelistet, die nicht unmittelbar in die Nutzenbewertung eingeflossen sind. Diese Endpunkte sind nicht direkt als patientenrelevant einzustufen (Ansprechdauer, Rate der PR). Die dort aufgelisteten Endpunkte können jedoch für die Interpretation der Ergebnisse von Interesse sein und wurden im Extraktionsbogen ergänzend dargestellt.

Tabelle 7: Matrix der vom pU als patientenrelevant bezeichneten Endpunkte aus den Kategorien Mortalität und Morbidität (ergänzt um zusätzlich für die Bewertung herangezogene Endpunkte), Datenverfügbarkeit

Studie	Mortalität	Morbidität					
	Gesamtüberleben (OS)	Anteil der kompletten Remission (CR)	Ereignisfreies Überleben (EFS) ¹⁾	Progressionsfreies Überleben (PFS) ¹⁾	Objektive Ansprechrate (ORR) ^{1),2)}	Rückgangrate B-Symptomatik	Anteil der Patienten, die nach Behandlung mit Brentuximabvedotin eine SCT erhalten haben ⁴⁾
SG035-0003	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Aggregierte Fallserie ASCT-naiver Patienten	Nein ³⁾	Ja	Nein ³⁾	Nein ³⁾	Ja	Nein ³⁾	Ja
SG035-0004	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

¹⁾ Vom pU im Dossier dargestellt und als Surrogatendpunkt definiert

²⁾ Primärer Endpunkt in pivotaler Zulassungsstudie SG035-0003 und SG035-0004

³⁾ Nicht untersucht

⁴⁾ Dieser Endpunkt wurde zusätzlich zu den vom pU im Dossier präsentierten Endpunkten eingeschlossen

Tabelle 8: Matrix der vom pU als patientenrelevant betrachteten Endpunkte aus der Kategorie Nebenwirkungen (ergänzt um zusätzlich für die Bewertung herangezogene Endpunkte), Datenverfügbarkeit

Studie	Nebenwirkungen				
	Unerwünschte Ereignisse (UE)	UEs mit einem CTCAE Schweregrad ≥ 3	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	UEs die zum Therapieabbruch führten	UEs mit dem SMQ „periphere Neuropathie“ nach MedDRA ¹⁾
SG035-0003	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Aggregierte Fallserie ASCT-naiver Patienten	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
SG035-0004	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

¹⁾ Dieser Endpunkt wurde zusätzlich zu den vom pU im Dossier präsentierten Endpunkten eingeschlossen

Tabelle 9: Matrix weiterer, in den Zulassungsstudien erhobener Endpunkte ohne Eingang in die vorliegende Bewertung, Datenverfügbarkeit

Studie	Ansprechdauer (DOR) ²⁾	Rate der partiellen Remissionen ^{1),2)}
SG035-0003	Ja	Ja
Aggregierte Fallserie ASCT-naiver Patienten	Nein	Ja
SG035-0004	Ja	Ja

¹⁾ Vom pU im Dossier als Teilmenge der ORR dargestellt und als Surrogatendpunkt definiert

²⁾ Ergebnisse im Datenextraktionsbogen dargestellt

3.2. Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Da es sich bei den Studien SG035-0003 sowie SG035-0004 um nicht-kontrollierte bzw. nicht-vergleichende Studien im Sinne eines Vergleichs mit einer Kontrollgruppe handelt, wurde bei der Bewertung auf eine Darstellung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene mit dem 'Risk of Bias Tool' verzichtet. Für diese Studientypen wird in der Regel keine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials durchgeführt, sondern es wird generell von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen (vgl. IQWiG-Methodenpapier 4.0, S. 117 ff oder Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0, Chapter 13).

Von einem gleichermaßen hohen Verzerrungspotenzial wird für die aggregierte Fallserie der ASCT-naiven Patienten ausgegangen.

3.3. Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Laut VerfO gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Zur Beurteilung der Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte wurden das Dossier, die zugehörigen Studienberichte und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in Tabelle 10 und Tabelle 11.

Tabelle 10: Beschreibung der Endpunkte und Erhebungsinstrumente der Kategorie Mortalität (basierend auf Angaben aus dem Dossier und Studienberichten)

Mortalität	
Endpunkt / Messinstrument	Gesamtüberleben
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<u>Operationalisierung:</u> Definiert als <i>Zeitspanne vom Start der Studienbehandlung bis zum Zeitpunkt des Todes ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.</i> <u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Der pU gibt an, dass die Patientenrelevanz für diesen Endpunkt prinzipiell unbestritten ist.
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	Entsprechend § 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist „Der Nutzen eines Arzneimittels im Sinne dieser Verordnung [...] der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der <u>Verlängerung des Überlebens</u> , der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“
Angabe und Einschätzung eines Schwellenwertes / MID[#]	---

Endpunkt / Messinstrument	Ereignisfreies Überleben (EFS) Progressionsfreies Überleben (PFS)
Anmerkung	Diese Endpunkte wurden in der vorliegenden Bewertung als nicht valide Surrogatparameter für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtmortalität eingestuft. Zur Wertung der Endpunkte EFS und PFS siehe auch Tabelle 11.

Lt. dem 5. Kapitel § 12 Absatz 1 der VerfO des G-BA gilt der medizinische Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 müssen nicht vorgelegt werden.

Tabelle 11: Beschreibung der Endpunkte und Erhebungsinstrumente der Kategorie Morbidität (basierend auf Angaben aus dem Dossier und Studienbericht)

Morbidität	
Endpunkt / Messinstrument	Objektive Ansprechrate (ORR)
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u> Definiert als <i>Anteil der Patienten, die im Beobachtungszeitraum eine CR oder eine PR erreicht haben</i>. In den Studien SG035-0003 und SG035-0004 wurde die ORR anhand bildgebender Verfahren durch eine unabhängige Auswertungsstelle (IRF) analysiert und gemäß der Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma bewertet [8]. Bei den ASCT-naiven Patienten aus der aggregierten Fallserie wurde die ORR ebenfalls anhand bildgebender Verfahren analysiert und zumindest in den Phase-I-Studien gemäß definierter Kriterien bewertet. Die Bewertungskriterien in den NPP Fallserien sind hingegen nicht bekannt Bei der ORR handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus der Summe der beiden Endpunktkategorien Anteil der PR und Anteil der CR zusammensetzt.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Der pU fasst ORR als Surrogatendpunkt auf, welcher eine direkte Messung der Antitumor-Aktivität einer Intervention gegen rezidivierendes oder refraktäres Hodgkin-Lymphom erlaubt. Darüber hinaus gibt der pU an, dass aufgrund der Seltenheit der Erkrankung eine Validierung dieses Surrogats gemäß IQWiG-Methodenpapier (Version 4.0, S. 32 ff) nicht möglich ist und führt daher keine Validierungsstudien im Dossier oder im Studienbericht auf. #</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p>Bei dem Endpunkt objektive Ansprechrate handelt es sich um einen Surrogatendpunkt (gemäß Dossier des pU für die Endpunktkategorie Morbidität).</p> <p>Eine valide Korrelation des Endpunktes objektive Ansprechrate zu patientenrelevanten Morbiditäts-Endpunkten, die sich insbesondere für eine Quantifizierung des Zusatznutzens eignen würden, liegt nicht vor. Die Validität des Endpunkts bleibt somit unklar.</p>
Angabe und Einschätzung eines Schwellenwertes / MID #	---

Endpunkt / Messinstrument	Anteil der kompletten Remissionen (CR)
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u> Definiert als: <i>Anteil der Patienten mit CR innerhalb des Beobachtungszeitraums</i>. Die Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie erfolgte in den Studien SG035-0003 und SG035-0004 durch eine unabhängige Auswertungsstelle (IRF) anhand bildgebender Verfahren gemäß der Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (s.a. Datenextraktionsbogen, S. 78)</p> <p>Bei den ASCT-naiven Patienten aus der aggregierten Fallserie wurde die CR ebenfalls anhand bildgebender Verfahren analysiert und zumindest in den Studien gemäß definierter Kriterien bewertet. Die Bewertungskriterien in den NPP-Fallserien sind hingegen nicht bekannt.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Der pU gibt an, dass die Patientenrelevanz für diesen Endpunkt prinzipiell unbestritten ist. Als Begründung führt er auf, dass bei Erreichen einer CR keine messbaren klinischen Belege für die Erkrankung vorliegen, verbunden mit dem vollständigen Abklingen von krankheitsbedingten Symptomen. Aus Sicht des pU ermöglicht die Betrachtung des Anteils der CR eine direkte Beurteilung der Verbesserung des Gesundheitszustandes der behandelten Patienten und stellt daher einen patientenrelevanten Endpunkt dar. #</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Relevante Quellenangaben im Dossier und in den Studienberichten:</u> Für die Darstellung der Patientenrelevanz des Endpunkts Anteil der CR wird die Quelle von Cheson et al. (2007) zitiert. Die Publikation stellt ein Konsensuspapier der International Working Group (IWG) von Klinikern, Radiologen und Pathologen dar. Ziel der Arbeit war es, geeignete Response-Kriterien festzulegen, um klinisch relevante Therapieerfolge messen zu können. In diesem Rahmen wurde definiert, dass für die Feststellung einer CR gemäß der Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma folgende Kriterien in vollem Umfang erfüllt sein müssen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Complete disappearance of all detectable clinical evidence of disease <u>and disease-related symptoms if present before therapy.</u> 2. Typically FDG-avid lymphoma: in patients with no pretreatment PET scan or when the PET scan was positive before therapy, a post-treatment residual mass of any size is permitted as long as it is PET negative. 3. The spleen and/or liver, if considered enlarged before therapy on the basis of a physical examination or CT scan, should not be palpable on physical examination and should be considered normal size by imaging studies, and nodules related to lymphoma should disappear. However, determination of splenic involvement is not always reliable because a spleen considered normal in size may still contain lymphoma, whereas an enlarged spleen may reflect variations in anatomy, blood volume, the use of hematopoietic growth factors, or causes other than lymphoma. 4. If the bone marrow was involved by lymphoma before treatment, the infiltrate must have cleared on repeat bone marrow biopsy. <p>Eine formale Validierung der konsentierten Kriterien wurde in dieser Arbeit nicht vorgenommen.</p> <p>Für Patienten, bei denen vor Therapiebeginn keine messbaren Krankheits-symptome vorlagen (B-Symptomatik, tastbare Lymphknotenschwellung,</p>

	<p>tastbare Vergrößerung von Leber und/oder Milz) beruht die Methodik zur Ermittlung der Rate der CR in erster Linie auf der Auswertung bildgebender Verfahren (PET, CT) und ist daher als Surrogat aufzufassen. Es ist darauf hinzuweisen dass das Ansprechen einer Therapie in diesem Falle nicht mit einer Änderung krankheitsbedingter Symptomatik einhergeht, die Patientenrelevanz in dieser Population ist somit fraglich. Als patientenrelevant ist der Endpunkt daher lediglich in der Subgruppe der Patienten mit eindeutig krankheitsbedingter Symptomatik vor Therapiebeginn anzusehen (35% der Population in Studie SG035-0003 und 29% in Studie SG035-0004 mit B-Symptomatik zu Baseline).</p>
Angabe und Einschätzung eines Schwellenwertes / MID #	---
Endpunkt / Messinstrument	Ereignisfreies Überleben (EFS)
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u> Definiert als: <i>Zeit von Beginn der Studienbehandlung bis zu jedem Therapieversagen, inklusive Erkrankungsprogressionen oder Unterbrechung der Behandlung aus jeglichem Grund wie z.B. Krankheitsprogression, Toxizität, Patientenpräferenz, Initiierung einer neuen Behandlung außer Stammzelltransplantation ohne dokumentierte Progression oder Tod.</i></p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Der pU gibt an, dass das EFS eine hohe Bedeutung für die Bewertung der Sicherheit einer Therapie hat. Er fasst das EFS als aussagekräftigen Parameter auf, welcher in hohem Zusammenhang mit der Verbesserung des Gesundheitszustandes des Patienten bzw. der Verringerung von Nebenwirkungen steht.</p> <p>Der pU definiert EFS als Surrogatendpunkt, für den keine Validierung gemäß IQWiG-Methodenpapier (Version 4.0, S. 32 ff) im Anwendungsgebiet und in der Intervention vorliegt. Er führt daher auch keine Validierungsstudien im Dossier oder im Studienbericht auf. #</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p>Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten verschiedener Endpunktkategorien (Mortalität und Morbidität) zusammensetzt. Der Endpunkt wird in der vorliegenden Bewertung in der Endpunktkategorie Morbidität bewertet, ist jedoch aufgrund seiner Zusammensetzung verschiedener Endpunktkategorien mit unterschiedlicher Relevanz und Schwere sowie unvollständiger Ergebnisdarstellung zu den Einzelkomponente in seiner Patientenrelevanz fraglich und für eine Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht geeignet.</p>
Angabe und Einschätzung eines Schwellenwertes / MID #	---

Endpunkt / Messinstrument	Progressionsfreies Überleben (PFS)
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<u>Operationalisierung:</u> Definiert als: <i>Zeit von Behandlungsbeginn bis zur ersten Dokumentation der objektiven Tumorprogression oder Tod.</i> <u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Der pU gibt an, dass das PFS ein Kriterium zur Beurteilung des Tumorstadiums ist und Rückschlüsse auf den Zeitraum bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands zulässt. Der pU fasst PFS als Surrogatendpunkt für die Endpunktkategorie Morbidität auf, für den keine Validierung gemäß IQWiG-Methodenpapier (Version 4.0, S. 32 ff) im Anwendungsgebiet und in der Intervention vorliegt. Er führt daher auch keine Validierungsstudien im Dossier oder im Studienbericht auf. #
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten verschiedener Endpunktkategorien (Mortalität und Morbidität) zusammensetzt. Der Endpunkt wird in der vorliegenden Bewertung in der Endpunktkategorie Morbidität bewertet, ist jedoch aufgrund seiner Zusammensetzung verschiedener Endpunktkategorien mit unterschiedlicher Relevanz und Schwere in seiner Patientenrelevanz fraglich und für eine Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht geeignet.
Angabe und Einschätzung eines Schwellenwertes / MID #	---
Endpunkt / Messinstrument	Rückgangsrate B-Symptomatik
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<u>Operationalisierung:</u> Definiert als: <i>Anteil der Patienten mit Lymphom-assoziiierter B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust > 10%) bei Baseline, welche einen Rückgang aller B-Symptome zu jeglicher Zeit während der Behandlungsdauer erreicht haben.</i> <u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Der pU gibt an, dass die B-Symptomatik in engem Zusammenhang mit hoch malignen Lymphomen steht und sieht diese daher als Lymphombedingtes Symptom an. Die B-Symptomatik gilt im Allgemeinen als prognostisch ungünstiges Zeichen [22]. Nach Auffassung des pU gibt die Rückgangsrate der B-Symptomatik direkten Aufschluss über die Verbesserung des Gesundheitszustandes des Patienten.
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<u>Relevante Quellenangaben im Dossier und in den Studienberichten:</u> Für die Darstellung der Patientenrelevanz des Endpunkts Rückgangsrate der B-Symptomatik wird die Quelle von Cheson et al. (2007) zitiert. In der Publikation werden Responsekriterien festgelegt, um klinisch relevante Therapieerfolge in der Behandlung von malignen Lymphomen messen zu können. Für das Erreichen des Endpunkts einer „kompletten Remission (CR)“ wird als bewertungsrelevantes Erfolgskriterium das komplette Abklingen von krankheitsbedingten Symptomen gefordert, sofern diese vor Therapiebeginn vorgelegen haben. Eine direkte Korrelation zwischen dem Ansprechen einer Therapie und dem Abklingen krankheitsbedingter Symptome liefert die Publikation hingegen ausdrücklich nicht.

	<p>Daten aus den Studien SG035-0003 und SG035-0004 lassen einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß des Therapieansprechens und dem Rückgang von B-Symptomatik vermuten. In Studie SG035-0003 betrug die Rückgangsrate von B-Symptomatik 100% (10 von 10 Patienten mit B-Symptomatik zu Baseline) bei Patienten, welche eine CR gemäß der Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma erreichten. Bei Patienten, bei denen eine PR festgestellt wurde betrug die Rückgangsrate von B-Symptomatik 75% (12 von 16 Patienten), bei Patienten mit Krankheitsstabilisierung 71% (5 von 7 Patienten) und bei Patienten mit Krankheitsprogression 0% (0 von 2 Patienten).</p> <p>In Studie SG035-0004 betrug die Rückgangsrate von B-Symptomatik 100% (11 von 11 Patienten mit B-Symptomatik zu Baseline) bei Patienten, welche eine CR gemäß der Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma erreichten. Bei Patienten, bei denen eine PR festgestellt wurde betrug die Rückgangsrate von B-Symptomatik 75% (3 von 4 Patienten), und bei Patienten mit Krankheitsprogression 0% (0 von 1 Patient).</p> <p>Der Einschätzung des pU zur Patientenrelevanz kann gefolgt werden.</p>
Angabe und Einschätzung eines Schwellenwertes / MID #	---
Endpunkt / Messinstrument	Anteil der Patienten, welche nach der Behandlung mit Brentuximabvedotin eine SCT erhalten haben
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u> Definiert als: <i>Anteil der Patienten, die nach einer abgeschlossenen Behandlung mit Brentuximabvedotin eine Stammzelltransplantation erhalten haben.</i></p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Dieser Parameter wurde unter den vom Hersteller als patientenrelevante Endpunkte zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Brentuximabvedotin nicht genannt; Ergebnisse dazu werden im Dossier nicht dargestellt. #</p> <p><u>Relevante Quellenangaben im Dossier und in den Studienberichten:</u> Keine</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Relevante Quellenangaben im Dossier und in den Zulassungsunterlagen:</u> Der pU legt in seinem Dossier keine Quellen zur Patientenrelevanz des Endpunkts vor.</p> <p>Dieser Endpunkt wurde erhoben in der aggregierten Fallserie der ASCT-naiven Patienten. Relevant waren Patienten, die mindestens zwei vorangehende Therapien erhalten haben und für die eine ASCT oder eine Kombinationschemotherapie als Behandlungsoption nicht in Frage kommt (ASCT-naive Patienten), z.B. aufgrund ungenügendem Ansprechen auf vorangegangene Therapien, Komorbiditäten und Alter des Patienten. Im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens wertete die EMA als klinisch relevant, dass etwa 20% der ASCT-naiven Patienten infolge eines Ansprechens auf eine Behandlung mit Brentuximabvedotin eine SCT erhalten konnten (EPAR Brentuximabvedotin 2012, Seite 61)</p> <p>Der pU zitiert im Dossier (Modul 4 A, Seite 94) Ergebnisse aus einer Publikation von Forero-Torres et al. (2012) [23]. Dargestellt wird die Subpopulation von 20 ASCT-naiven Patienten, die im Rahmen von zwei Phase-I-Studien (SG035-0001 und SG035-0002) mit Brentuximabvedotin behandelt wurden. Für diese 20 Patienten kam eine ASCT aus folgenden</p>

	<p>Gründen nicht in Frage: 13 Patienten hatten eine chemorefraktäre Erkrankung, 3 Patienten hatten eine SCT abgelehnt und bei 4 weiteren lagen andere Gründe vor (Alter, Komorbiditäten). Bei 3 von 4 Patienten, die bisher chemorefraktär waren und bei denen ein Ansprechen durch eine Therapie mit Brentuximabvedotin festgestellt wurde, konnte eine ASCT erfolgreich durchgeführt werden. Es ist allerdings darauf hinzuweisen, dass keiner dieser 3 Patienten eine zulassungskonforme Dosierung von Brentuximabvedotin (1,8 mg/kg i.v. alle drei Wochen) erhalten hat. Die Daten aus der Publikation bzw. aus der aggregierten Fallserie zeigen, dass ein Teil der Patienten, für die aufgrund eines ungenügenden Ansprechens auf vorangegangene Chemotherapien eine SCT keine Therapieoption darstellt, auf eine Behandlung mit Brentuximabvedotin ansprechen. Somit wurde für diese Patienten eine SCT als mögliche weitere Therapieoption im Anschluss an die Behandlung mit Brentuximabvedotin eröffnet. Allerdings liegen adäquate Langzeitdaten z.B. zur Dauer des Therapieansprechens sowie zum Gesamtüberleben zum jetzigen Zeitpunkt nicht vor. Daher sind valide Rückschlüsse, in welchem Umfang ASCT-naive Patienten von einer Behandlung mit Brentuximabvedotin und einer anschließenden SCT profitieren, aufgrund der limitierten Datenlage nicht möglich. Die Patientenrelevanz des Endpunkts ist somit unklar.</p>
Angabe und Einschätzung eines Schwellenwertes / MID[#]	---

[#] Lt. dem 5. Kapitel § 12 Absatz 1 der VerfO des G-BA gilt der medizinische Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 müssen nicht vorgelegt werden.

4. Ergebnisse zum Zusatznutzen

4.1. Indikation rezidierte/refraktäre Hodgkin-Lymphome (Anwendungsgebiet A)

In die vorliegende Bewertung gehen die folgenden patientenrelevanten bzw. vom pU als patientenrelevant angesehenen Endpunkte ein (siehe Tabelle 7 und Tabelle 8). Die Ergebnisse basieren, soweit nicht anders angegeben, auf der 'intention to treat (ITT)'- Population für die Wirksamkeit und auf der 'Safety'-Population hinsichtlich der Sicherheitsaspekte. Die ITT-Population beinhaltet alle Patienten, die randomisiert wurden. Dies war die primäre Population für alle Wirksamkeitsanalysen. Unter der Safety-Population werden alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben herangezogen.

Als primäre Datenquelle zur Bewertung dienen die Studienberichte sowie die Zulassungsunterlagen von Brentuximabvedotin. Die Ergebnisse werden in den Tabellen 12 bis 14 gemäß den Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen dargestellt.

Zum ersten Analysezeitpunkt (16. September 2010) waren 13 von 102 Patienten verstorben. Das mediane Gesamtüberleben, geschätzt mittels Kaplan-Meier-Methodik, wurde innerhalb der Beobachtungszeit nicht erreicht. Zum Zeitpunkt der zweiten Analyse (7 Oktober 2011) waren insgesamt 36 der 102 Patienten verstorben. Der Kaplan-Meier-Schätzer für das mediane Gesamtüberleben lag zu diesem Daten-cut-off bei 27 Monaten (95%-KI: 23,9;--). Zum dritten Analysezeitpunkt (2. April 2012) waren 40 Patienten verstorben. Der Kaplan-Meier-Schätzer für die mediane Überlebenszeit wurde zum Zeitpunkt dieser Analyse noch nicht erreicht (95%-KI: 27;--). Zur Beurteilung der Größe dieses Ergebnisses wurde vom pU ein historischer Vergleich durchgeführt. Gesucht wurde nach klinischen Studien und retrospektiven Fallserien, in denen mindestens 10 Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Hodgkin-Lymphom eingeschlossen wurden und welche als Intervention Gemcitabin entweder als Monotherapie oder in Kombination erhalten haben. Es konnten 16 klinische Studien oder Fallserien identifiziert werden. Sieben Berichte wurden als ASCT-naiv und neun als post-ASCT kategorisiert. Für die Erfüllung des Kriteriums post-ASCT wurde gefordert, dass mindestens ein Drittel der eingeschlossenen Patienten eine ASCT erhalten haben mussten. Für eine Kategorisierung ASCT-naiv durfte kein Patient im Vorfeld eine ASCT erhalten haben. Ein Bericht ermittelte ein medianes Gesamtüberleben von 26,9 Monaten (95%-KI: 1;28,4), eine weiterer von 11 Monaten (ohne Angabe eines Konfidenzintervalls).

Für die aggregierte Fallserie der ASCT-naiven Patienten liegt keine Analyse zum Gesamtüberleben vor.

Tabelle 12: Ergebnisse zur Mortalität in der Indikation rezidierte/refraktäre Hodgkin-Lymphome – Anwendungsgebiet A (Gesamtüberleben in Monaten)

Studie SG035-0003	ITT Set (cut-off 16.09.2010)	ITT Set (cut-off 07.10.2011)	ITT Set (cut-off 02.04.2012)
	N=102	N=102	N=102
Anzahl der verstorbenen Patienten N (%)	13 (13)	36 (35)	40 (39)
Median	-	27,0	-
95%-KI	--;--	23,9;--	27;--

Primärer Endpunkt in Studie SG035-0003 war die ORR. Bei der ORR handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus der Summe der beiden Endpunktkategorien Anteil der Patienten mit PR und Anteil der Patienten mit CR zusammensetzt, ermittelt gemäß der Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma [8]. Als Erfolgskriterium für die ORR wurde vom pU die untere Grenze des 95%-KI festgelegt, mit einem Wert > 20%. Dieser Wert wurde in Studie SG035-0003 erreicht (ORR von 75%, [95%-KI 64,9;82,6]). In der aggregierten Fallserie der ASCT-naiven Patienten, die Brentuximabvedotin in der zugelassenen Dosierung erhielten, wurde eine ORR von 54% ermittelt (keine Angabe eines Konfidenzintervalls).

Der Anteil der Patienten, die eine CR erreichten, betrug in Studie SG035-0003 33% (95%-KI: 25,2;44,4). Zur Beurteilung der Größe dieses Ergebnisses wurde vom pU, in Analogie zum Endpunkt Gesamtüberleben, ein historischer Vergleich durchgeführt. Gesucht wurde nach klinischen Studien und retrospektiven Fallserien, in denen mindestens 10 Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Hodgkin-Lymphom eingeschlossen wurden und welche als Intervention Gemcitabin entweder als Monotherapie oder in Kombination erhalten haben. Nach Aussage des pU stellt Gemcitabin die einzige spezifisch erwähnte Substanz in diesem Anwendungsgebiet dar. Es konnten 16 klinische Studien oder Fallserien identifiziert werden. Sieben Berichte wurden als ASCT-naiv und neun als post-ASCT kategorisiert. Für die Erfüllung des Kriteriums post-ASCT wurde gefordert, dass mindestens ein Drittel der eingeschlossenen Patienten eine ASCT erhalten haben mussten. Für eine Kategorisierung ASCT-naiv durfte kein Patient im Vorfeld eine ASCT erhalten haben. Der geschätzte Anteil der CR über alle neun Berichte aus der Kategorie post-ASCT lag bei 15% (95%-KI: 6,5;23,5). Dieser Anteil ist signifikant niedriger als die 33% aus der Studie SG035-0003 ($p=0,005$). Für die sieben Berichte aus der Kategorie ASCT-naiver Patienten lag der Anteil der CR bei 35% und unterschied sich nicht signifikant von dem Wert der CR aus Studie SG035-0003 ($p=0,879$).

Der Anteil der CR in der aggregierten Fallserie der ASCT-naiven Patienten, die Brentuximabvedotin in der zugelassenen Dosierung erhielten, belief sich auf 22% (ohne Angabe eines Konfidenzintervalls).

Als weiter Endpunkt in der Studie SG035-0003 wurde die Rückgangsrate der B-Symptomatik erhoben. Von 102 Patienten, die im Rahmen dieser Studie behandelt wurden, hatten 35 B-Symptomatik vor Behandlungsbeginn (35%). Bei 27 Patienten (77%) wurde ein vollständiger

Rückgang von B-Symptomatik durch die Behandlung mit Brentuximabvedotin festgestellt (95%-KI: 59,9;89,6). Dieser Endpunkt wurde in der aggregierten Fallserie der ASCT-naiven Patienten nicht analysiert.

Erhoben wurde im Rahmen der aggregierten Fallserie der ASCT-naiven Patienten die Rate der Patienten, welche nach Behandlung mit Brentuximabvedotin eine SCT erhalten haben. Von den 41 ASCT-naiven Patienten, die Brentuximabvedotin in der zugelassenen Dosierung erhalten haben, bekamen 8 Patienten (19%, keine Angabe eines Konfidenzintervalls) eine SCT als Anschlussbehandlung. Dieser Endpunkt wurde post-hoc erhoben.

Die Endpunkte PFS und EFS wurden als Morbiditätsendpunkte kategorisiert. Es handelt sich dabei um kombinierte Endpunkte, die sich aus Endpunkten des Bereichs Mortalität und Morbidität zusammensetzen. Ergebnisse zu diesen beiden Endpunkten wurden in Studie SG035-0003 erhoben, für die aggregierte Fallserie der ASCT-naiven Patienten liegen keine Ergebnisse zu diesen Endpunkten vor.

Tabelle 13: Ergebnisse zur Morbidität in der Indikation rezidierte/refraktäre Hodgkin-Lymphome – Anwendungsgebiet A

Endpunkte Studie	Brentuximabvedotin			
	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Median	95%-KI
Progressionsfreies Überleben (Zeit von Behandlungsbeginn bis zur ersten Dokumentation der objektiven Tumorprogression oder Tod, cut-off 16.09.2010)				
SG035-0003	102	64 (63) ¹⁾	25,1 (Wochen) ²⁾	21,9;39,1
Aggregierte Fallserie ASCT- naiver Patienten	-	-	-	-
¹⁾ Davon 13 Todesfälle zum gewählten Analysezeitpunkt. ²⁾ Kaplan-Meier-Analyse				
Ereignisfreies Überleben (Zeit von Beginn der Studienbehandlung bis zu jedem Therapieversagen, inklusive Erkrankungsprogressionen oder Unterbrechung der Behandlung aus jeglichem Grund wie z.B. Toxizität, Patientenpräferenz, Initiierung einer neuen Behandlung außer Stammzelltransplantation ohne dokumentierte Progression oder Tod, cut-off 16.09.2010)				
SG035-0003	102	81 (79)	29,0 (Wochen) ¹⁾	23,9;38,3
Aggregierte Fallserie ASCT- naiver Patienten	-	-	-	-
¹⁾ Kaplan-Meier-Analyse				

Endpunkte Studie	Brentuximabvedotin			
Objektive Ansprechrate (Anteil der Patienten, die im Beobachtungszeitraum eine CR oder eine PR erreicht haben)				
SG035-0003 ¹⁾	102	76 (75)	-	64,9;82,6
Aggregierte Fallserie ASCT-naiver Patienten	41 ²⁾	22 (54)	-	-
¹⁾ Primärer Endpunkt in der Studie. ²⁾ Entspricht dem Anteil an Patienten, die eine zulassungskonforme Dosierung an Brentuximabvedotin erhalten haben (1,8 mg/kg als i.v. Infusion alle drei Wochen)				
Anteil der kompletten Remissionen (Anteil der Patienten mit CR innerhalb des Beobachtungszeitraums)				
SG035-0003	102	35 (34)	-	25,2;44,4
Aggregierte Fallserie ASCT-naiver Patienten	41 ¹⁾	9 (22)	-	-
¹⁾ Entspricht dem Anteil an Patienten, die eine zulassungskonforme Dosierung an Brentuximabvedotin erhalten haben (1,8 mg/kg als intravenöse Infusion alle drei Wochen)				
Rückgangsrate B-Symptomatik (Anteil der Patienten mit Lymphom-assoziiertes B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust > 10%) bei Baseline, welche einen Rückgang aller B-Symptome zu jeglicher Zeit während der Behandlungsdauer erreicht haben)				
SG035-0003	35 ¹⁾	27 (77)	-	59,9;89,6
Aggregierte Fallserie ASCT-naiver Patienten	-	-	-	-
¹⁾ Patienten mit B-Symptomatik zu Baseline				
Anteil der Patienten, welche nach der Behandlung mit Brentuximabvedotin eine Stammzelltransplantation erhalten haben (Anteil der Patienten, die nach einer abgeschlossenen Behandlung mit Brentuximabvedotin eine Stammzelltransplantation erhalten haben)				
SG035-0003	-	-	-	-
Aggregierte Fallserie ASCT-naiver Patienten	41 ¹⁾	8 (19)	-	-

¹⁾ Entspricht dem Anteil an Patienten, die eine zulassungskonforme Dosierung an Brentuximabvedotin erhalten haben (1,8 mg/kg als intravenöse Infusion alle drei Wochen)

Im Studienbericht zu Studie SG035-0003 liegen deskriptive Angaben zu Patientenanteilen mit UE vor. Zur Evaluation der Nebenwirkungen wurde jeweils die Safety-Population verwendet (Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten). UE wurden mit Hilfe der MedDRA-Terminologie (Version 13.0) kodiert. Es werden die UE unter Therapie unabhängig von ihrem vermuteten Kausalzusammenhang mit der Behandlung dargestellt und diskutiert.

In Studie SG035-0003 war der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE sehr hoch (98%). Der Anteil der Patienten, bei denen mindestens ein SUE auftrat, betrug 25%. UE mit einem CTCAE-Schweregrad ≥ 3 (3-5) trat bei 55% aller Patienten auf. Bei 20% der Patienten führten UE zu einem Therapieabbruch. Darüber hinaus wurde in einer post-hoc Analyse das Auftreten von UE mit dem SMQ „Periphere Neuropathie“ untersucht. Bei insgesamt 55% der Patienten in Studie SG035-0003 traten periphere Neuropathien auf. Zurückzuführen ist dies auf den Wirkmechanismus von Monomethylauristatin E, der aktiven Komponente des Wirkstoffs Brentuximabvedotin. Insgesamt machten UE mit den PTs „periphere sensorische Neuropathien“ und „periphere motorische Neuropathien“ nach MedDRA ungefähr die Hälfte aller in Studie SG035-0003 registrierten UE aus. Etwa die Hälfte aller Therapieabbrüche aufgrund eines UE war auf Neuropathien zurückzuführen.

Tabelle 14: Ergebnisse der Nebenwirkungen in der Indikation rezidiverte/refraktäre Hodgkin-Lymphome – Anwendungsgebiet A, basierend auf der Safety-Population

Endpunkte Studie	Brentuximabvedotin	
	Gesamt N	Ergebnisse N (%)
Unerwünschte Ereignisse (Patienten mit mindestens einem UE)		
SG035-0003	102	100 (98)
Aggregierte Fallserie ASCT-naiver Patienten	59 ¹⁾	Nicht ausgewertet
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Patienten mit mindestens einem SUE)		
SG035-0003	102	25 (25)
Aggregierte Fallserie ASCT-naiver Patienten	59 ¹⁾	15 (25)
Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE-Schweregrad ≥ 3 (3-5) (Patienten mit mindestens einem UE dieser Kategorie)		
SG035-0003	102	56 (55)
Aggregierte Fallserie ASCT-naiver Patienten	59 ¹⁾	25 (42)
Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führten (Patienten mit mindestens einem UE dieser Kategorie)		
SG035-0003	102	20 (20)
Aggregierte Fallserie ASCT-naiver Patienten	59 ¹⁾	7 (12)

Endpunkte Studie	Brentuximabvedotin	
Unerwünschte Ereignisse mit dem standardised MedDRA query „Periphere Neuropathie“ (Patienten mit mindestens einem UE dieser Kategorie)		
SG035-0003	102	56 (55)
Aggregierte Fallserie ASCT-naiver Patienten	59 ¹⁾	25 (42)

¹⁾ Betrachtet wurden alle als ASCT-naiv identifizierten Patienten aus der aggregierten Fallserie, unabhängig davon ob sie Brentuximabvedotin in der zugelassenen Dosierung erhalten haben oder nicht

Tabelle 15: UE nach MedDRA Preferred Term

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

MedDRA Preferred Term, N=102	N (%)
Periphere motorische Neuropathie	12 (12)
Angst	11 (11)
Lymphadenopathie	11 (11)
Oropharyngealer Schmerz	11 (11)
Schwindel	11 (11)
Verminderter Appetit	11 (11)
Schmerzen Extremitäten	10 (10)

Die häufigsten UE mit einem CTCAE-Schweregrad 3-5 waren hämatologische UE wie Neutropenien, Thrombozytopenien und Anämien (Tabelle 16).

Tabelle 16: UE mit einem CTCAE-Schweregrad ≥ 3 (3-5) nach MedDRA Preferred Term

MedDRA Preferred Term, N=102	n (%)
irgendein Ereignis	56 (55)
Neutropenie	20 (20)
Periphere sensorische Neuropathie	8 (8)
Thrombozytopenie	8 (8)
Anämie	6 (6)
Hyperglykämie	4 (4)
Abdominaler Schmerz	2 (2)
Angst	2 (2)
Demyalisierende Polyneuropathie	2 (2)
Müdigkeit	2 (2)
Pneumonie	2 (2)
Pulmonale Embolie	2 (2)
Pyelonephritis	2 (2)
Pyrexie	2 (2)
Rezidiv Hodgkin-Lymphom	2 (2)

Zu der aggregierten Fallserie der ASCT-naiven Patienten liegen deskriptive Angaben zu den häufigsten UE vor. Diesen Auswertungen ist jedoch nicht zu entnehmen, bei wie vielen der insgesamt 59 selektierten ASCT-naiven Patienten aus den Phase-I-Studien sowie der NPP-Fallserien insgesamt UE auftraten.

UE mit dem SMQ „Periphere Neuropathie“ machten auch in dieser Population etwa die Hälfte aller aufgetretenen UE aus. SUE traten etwa in derselben Häufigkeit (25,4%) wie in Studie

SG035-0003 auf (25%), wohingegen UE mit einem CTCAE-Schweregrad ≥ 3 (42,4%) und UE, die zu einem Therapieabbruch führten (12%) etwas seltener auftraten im Vergleich zu Studie SG035-0003 (55% bzw. 20%).

Ergebnisse aus Subgruppenanalysen

In Studie SG035-0003 waren a priori geplante Subgruppenanalysen hinsichtlich Alter, Geschlecht, Ausgangs-Gewicht, vorangegangene Strahlentherapie (ja, nein), ECOG-Performance-Status zu Studienbeginn, B-Symptomatik zu Studienbeginn, Anzahl der Behandlungen vor ASCT, Anzahl der Behandlungen nach ASCT sowie der kategorisierten Zeit zwischen ASCT und Rezidiv nach ASCT (≤ 1 Jahr, > 1 Jahr) für den primären Endpunkt objektive Ansprechrate sowie für die weiteren Endpunkten PFS, Rückgangsrate B-Symptomatik, CR und Gesamtüberleben vorgesehen. Die Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen werden im Studienbericht sowie im Dossier lediglich deskriptiv dargestellt, Effektmodifikationen wurden nicht untersucht. Eine wesentliche Limitation war die geringe Fallzahl in den Subgruppen, die Aussagekraft ist daher als fraglich anzusehen. Aus diesem Grund ist eine präzise Schätzung des Effekts in den Subgruppen nicht möglich.

4.2. Indikation rezidierte/refraktäre anaplastische großzellige Lymphome (Anwendungsgebiet B)

In die vorliegende Bewertung gehen die folgenden patientenrelevanten bzw. vom pU als patientenrelevant angesehenen Endpunkte ein (siehe Tabelle 7 und Tabelle 8). Die Ergebnisse basieren, soweit nicht anders angegeben, auf der 'intention to treat (ITT)'- Population für die Wirksamkeit und auf der 'Safety'-Population hinsichtlich der Sicherheitsaspekte. Die ITT-Population beinhaltet alle Patienten, die randomisiert wurden. Dies war die primäre Population für alle Wirksamkeitsanalysen. Unter der Safety-Population werden alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben herangezogen.

Als primäre Datenquelle zur Bewertung dienen die Studienberichte sowie die Zulassungsunterlagen von Brentuximabvedotin.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben lag der geschätzte Anteil nach 12 Monaten bei 70%. Das mediane Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier wurde bis zum Zeitpunkt des Daten-cut-offs nicht erreicht (Tabelle 17).

Tabelle 17: Ergebnisse zur Mortalität in der Indikation rezidierte/refraktäre anaplastische großzellige Lymphome – Anwendungsgebiet B, Gesamtüberleben

Endpunkt	Ergebnis	95%-KI
Gesamtüberleben		
Median	Nicht erreicht	-
Geschätzter Anteil 12 Monate	70%	59;82

Der primäre Endpunkt war die ORR. Die ORR lag bei 86% (95%-KI: 75;94). Eine CR wurde von 59% (95%-KI: 45;71) der Patienten erreicht (Tabelle 16).

Zur Beurteilung der Größe der CR wurde vom pU ein historischer Vergleich durchgeführt. Die Vorgehensweise zur Identifikation der relevanten Literatur ist nicht im Detail beschrieben. Es wurde nach klinischen Studien und retrospektiven Fallserien gesucht zu Patienten mit aggressiven rezidivierenden oder refraktären Non-Hodgkin-Lymphomen, die mindestens einen Patienten mit sALCL eingeschlossen hatten. Es konnten 19 Phase-I oder Phase-II-Studien mit insgesamt 752 Patienten identifiziert werden (darunter mit sALCL: N=48). Die gepoolte CR dieser Studien lag bei 18% (95%-KI: 11,3;24,5), signifikant niedriger als in der pivotalen Zulassungsstudie.

Die mediane progressionsfreie Zeit lag nach Kaplan-Meier-Schätzung bei 14,3 Monaten (95%-KI: 6,9;-). 17 von 58 Patienten hatten B-Symptomatik zu Baseline. Von diesen 17 Patienten erreichten 14 (82%) einen Rückgang aller B-Symptome während der Behandlungsdauer (Tabelle 18).

Tabelle 18: Ergebnisse zur Morbidität in der Indikation rezidierte/refraktäre anaplastische großzellige Lymphome – Anwendungsgebiet B

Endpunkt	Ergebnis	95%-KI
Objective Response Rate Prozent n/N	86 50/58	74,6;93,9
Duration of Response Monate (Median)	13,2	5,7; --
Progressionsfreies Überleben Monate (Median)	14,3	6,9; --
Komplette Remission Prozent n/N	59 34/58 ^{a)}	44,9;71,4
Ereignisfreies Überleben Monate (Median)	6,7	4,2;9,5
B-Symptomatik Rückgang Prozent n/N	82 14/17	56,6;96,2

^{a)} Von den 34 Patienten mit CR waren zum Auswertungszeitpunkt 13 verstorben oder progredient (S. 86 Dossier)

Zur Evaluation der Nebenwirkungen wurde jeweils die Safety-Population verwendet (Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten). UE wurden mit Hilfe der MedDRA-Terminologie (Version 13.0) kodiert. Es liegen deskriptive Angaben zu Patientenanteilen mit UE vor. UE traten bei 58 von 58 (100%) Patienten auf. UE mit einem Schweregrad von 3 oder höher traten bei 36 von 58 (62%) der Patienten auf, 16 Patienten (28%) brachen die Behandlung aufgrund von UE ab.

Tabelle 19: Ergebnisse der Nebenwirkungen in der Indikation rezidierte/refraktäre anaplastische großzellige Lymphome – Anwendungsgebiet B, basierend auf der Safety-Population

Art	N (%)
Gesamtzahl einzelner UE	255
UE	58 (100)
Schweregrad 1	5 (9)
Schweregrad 2	17 (29)
Schweregrad 3	21 (36)
Schweregrad 4	9 (16)
Schweregrad 5	6 (10)
≥ Schweregrad 3	36 (62)
Behandlungsassoziiertes UE	53 (91)
Behandlungsabbruch aufgrund eines UE	16 (28)

Die häufigsten UE waren die periphere sensorische Neuropathie mit 24 betroffenen Patienten (41%), Übelkeit (23 Patienten, 40%), Müdigkeit (22 Patienten, 38%) und Pyrexie (20 Patienten, 34%) (Tabelle 20).

Tabelle 20: UE nach MedDRA Preferred Term

MedDRA Preferred Term, N=58	N (%)
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)

MedDRA Preferred Term, N=58	N (%)
Myalgie	9 (16)
Schwindel	9 (16)
Verminderter 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)

Die häufigsten UE mit einem Schweregrad von 3 oder höher bei 2 oder mehr Patienten waren Neutropenie (21%), Thrombozytopenie (14%) und periphere sensorische Neuropathie (12%) (Tabelle 21).

Tabelle 21: UE mit einem CTCAE-Schweregrad ≥ 3 nach MedDRA Preferred Term

MedDRA Preferred Term, N=58	N (%)
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)

Ergebnisse aus Subgruppenanalysen

Für folgende Subgruppen wurden Analysen durchgeführt: Alter, Geschlecht, Gewicht, vorangegangene Strahlentherapie, ECOG-Performance-Status zur Baseline, Baseline B-Symptomatik, Anzahl der vorangegangenen Behandlungen, vorangegangene ASCT, rezidivierter versus refraktärer Status, primäre refraktäre Erkrankung, und ALK-Status. Die Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen werden im Studienbericht sowie im Dossier lediglich deskriptiv dargestellt, Effektmodifikationen wurden nicht untersucht. Eine wesentliche Limitation war die geringe Fallzahl in den Subgruppen, die Aussagekraft ist daher als fraglich anzusehen. Aus diesem Grund ist eine präzise Schätzung des Effekts in den Subgruppen nicht möglich.

5. Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pharmazeutischen Unternehmer

Der pU leitet aus den Daten der beiden Zulassungsstudien (SG035-0003, SG035-0004) sowie der Daten einzelner Patienten aus Phase-I-Studien und NPP-Fallserien einen erheblichen Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation, für die Brentuximabvedotin zugelassen ist, ab.

Er begründet seine Einschätzung mit

- dem bislang ungedeckten medizinischen Bedarf bei der Behandlung von Patienten mit r/r HL bzw. sALCL;
- 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;
- den eindeutigen Resultaten der zur Zulassung vorgelegten Daten zu Brentuximabvedotin auch im Kontext historischer Vergleiche;
- 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 (Intraindividuelle Vergleich);
- der guten Verträglichkeit, insbesondere in dieser massiv vorbehandelten Patientenpopulation.

„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). Das Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximabvedotin ist gemessen an einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer als erheblich einzustufen. Deshalb stellt der pharmazeutische Unternehmer für das Orphan Drug Brentuximabvedotin einen erheblichen Zusatznutzen fest.“

6. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

6.1. Indikation rezidierte/refraktäre Hodgkin-Lymphome (Anwendungsgebiet A)

6.1.1. Design und Methodik der Studien

Bei der pivotalen Studie SG035-0003 handelt es sich um eine multizentrische, einarmige, offene Phase-II-Studie zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Brentuximabvedotin als Monotherapie bei Patienten mit rezidiertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom nach vorangegangener ASCT. Aufgrund ihres Designs und ihrer Methodik wird die Studie SG035-0003 als Therapiestudie ohne (unabhängige) Vergleichsgruppe bewertet. Alle 102 in Studie SG035-0003 eingeschlossenen und behandelten Patienten erhielten Brentuximabvedotin in der laut Fachinformation zugelassenen Dosierung von 1,8 mg/kg i.v. alle drei Wochen. Die Therapie wurde fortgeführt bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, therapielimitierenden Toxizitäten oder nach einer maximalen Anzahl von 16 Behandlungszyklen. Intraindividuelle Dosisanpassungen bis 1,2 mg/kg waren möglich je nach Art und Schwere von aufgetretenen Toxizitäten. Nach Abschluss der Studienbehandlung findet eine weiterhin laufende Nachbeobachtung in Intervallen von 12 Wochen statt zwecks Generierung und Bewertung von Langzeitdaten zu Wirksamkeit und Sicherheit. Andere antineoplastische Begleitbehandlungen in Form von Chemotherapien, Biologicals, Hormonen, chirurgischen Eingriffen, palliativer Strahlenbehandlung oder Immuntherapeutika waren nicht erlaubt.

Patienten, welche mindestens zwei vorangehende Therapien erhalten haben und für die eine ASCT oder eine Kombinationschemotherapie als Behandlungsoption nicht in Frage kommt (ASCT-naive Patienten), wurden in der Zulassungsstudie SG035-0003 nicht untersucht. Es existiert keine relevante Einzelstudie, in der ASCT-naive Patienten mit Brentuximabvedotin behandelt wurden. Im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens wurden Daten von einzelnen, ASCT-naiven Patienten aus verschiedenen Phase-I-Studien (SG035-0001, SG035-0002, SGN35-007), einer laufenden Studie (TB-BC010088) sowie aus NPP-Fallserien zusammengefasst und analysiert. Die aggregierte Fallserie umfasste insgesamt 59 Patienten. Bei diesen 59 Patienten handelt es sich um 33 ASCT-naive Patienten aus klinischen Phase-I-Studien und 26 ASCT-naive Patienten aus NPP-Fallserien. Alle 59 Patienten waren vor der Behandlung mit Brentuximabvedotin keine Kandidaten für eine ASCT oder eine weitere Kombinationschemotherapie. Allerdings hatten lediglich 41 der 59 Patienten aus der aggregierten Fallserie Brentuximabvedotin in der zugelassenen Dosierung von 1,8 mg/kg i.v. alle 3 Wochen erhalten, die übrigen Patienten erhielten entweder eine geringere oder höhere Dosis. Zurückzuführen war dies insbesondere auf die in den Phase-I-Studien praktizierten Dosisfindungsregime.

Auf Seite 68 f des EPAR zu Brentuximabvedotin findet sich folgende Anmerkung der EMA [9]:
„From the provided information in the detailed case reports of 59 patients fulfilling the proposed indication for the no-ASCT/no multi-drug chemotherapy HL patient group, it is not clear which methods were used to assess therapy responses and AEs. This is in particular relevant for the data of the patients participating in the NPPs as the results from the other included studies have been obtained according to GCP standards. In view of this and together

with the fact that the Japan-only study (TB-BC010088) has only recently started with all 6 patients still on brentuximab vedotin treatment, the data from the phase I/II studies (i.e. SG035-0001/0002) and from the SGN35-007 study (i.e. a phase I QTc study) acted as the basis for the assessment. The results from Japan-only studies and the NPPs are considered to be supportive, in particular the latter as these are more mature and illustrate the day-to-day clinical applicability of brentuximab vedotin". Bei der Bewertung der einzelnen Endpunkte wird dies entsprechend diskutiert. In Modul 4A (S. 81) gibt der pU an, dass die Ergebnisse aus der aggregierten Fallserie generell als hoch verzerrt anzusehen sind. Darüber hinaus enthält die Auswertung Patienten aus unterschiedlichen Studien mit unterschiedlichen Einschlusskriterien und Fragestellungen. Die betrachtete Patientenpopulation der aggregierten Fallserie ist aus diesen Gründen als sehr heterogen zu bewerten. Insgesamt liegen für die Nutzenbewertung keine vergleichenden Studien vor. In Modul 3A argumentiert der pU, dass es für die Zielpopulationen keine zugelassenen Medikamente gibt und daher kein Kontrollarm definiert werden konnte.

Im Rahmen des Zulassungsprozesses und der Dossiererstellung führte der pU für einzelne Endpunkte aus Studie SG035-0003 historische Vergleiche durch, um die Größe der Ergebnisse beurteilen zu können. Weder der historische Vergleich noch die Testung der Endpunkte waren jedoch laut Studienprotokoll ursprünglich geplant und sind daher als posteriori Analysen zu bewerten. Eine weitergehende Diskussion dazu findet sich weiter unten in diesem Bericht. Eine wichtige Limitation sowohl in Studie SG035-0003 wie auch im Falle der aggregierten Fallserie der ASCT-naiven Patienten ist die fehlende Kontrollgruppe. Entsprechend den Standards der evidenzbasierten Medizin ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial für die Interventionseffekte, so dass eine valide und aussagekräftige Einschätzung der Studien- und Fallserienergebnisse zur Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich ist.

6.1.2. Endpunkte und Effekte

Primärer Endpunkt

Primärer Endpunkt der Studie SG035-0003 war die ORR. Bei der ORR handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus der Summe der beiden Endpunktkategorien Anteil der Patienten mit PR und Anteil der Patienten mit CR zusammensetzt, ermittelt gemäß der Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma [8]. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist jedoch zu berücksichtigen, dass es sich um einen Surrogatendpunkt unklarer Validität handelt. Der pU gibt an, dass aufgrund der Seltenheit der Erkrankung eine Validierung dieses Surrogats gemäß IQWiG-Methodenpapier (Version 4.0, S. 32 ff) nicht möglich ist und führt daher keine Validierungsstudien im Dossier oder im Studienbericht auf. Eine valide Korrelation, die sich insbesondere für die Kategorisierung des Zusatznutzens eignet, liegt somit nicht vor. Als Begründung für die Erhebung der ORR in Studie SG035-0003 führt der pU an, dass es sich um einen aussagekräftigen Parameter handelt, der einen klaren Beleg für die Antitumoraktivität liefert und bereits nach 2 bis 3 Monaten gemessen werden kann. Darüber hinaus argumentiert der pU, dass die EMA im Falle seltener Erkrankungen die Nutzung von Surrogatendpunkten empfiehlt, welche auf epidemiologischen, pathophysiologischen oder anderen Beweisen beruhen, als Substitut valider Endpunkte.

Als Erfolgskriterium für die objektive Ansprechrate wurde vom pU in Studie SG035-0003 die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls festgelegt mit einem Wert > 20%. Dieser Wert wurde erreicht (ORR von 75%, [95%-KI 64,9;82,6]).

In der aggregierten Fallserie der ASCT-naiven Patienten, die Brentuximabvedotin in der zugelassenen Dosierung erhielten, wurde eine ORR von 54% ermittelt (keine Angabe eines Konfidenzintervalls).

Aufgrund der fehlenden Vergleichsgruppe ist eine adäquate Bewertung des Effekts für diesen Endpunkt nicht möglich.

6.1.3. Weitere Endpunkte

Mortalität

Zum ersten Analysezeitpunkt der Studie SG035-0003 (16. September 2010) waren 13 von 102 Patienten verstorben. Das mediane Gesamtüberleben, geschätzt mittels Kaplan-Meier-Methodik, wurde innerhalb der Beobachtungszeit nicht erreicht. Zum Zeitpunkt der zweiten Analyse (7. Oktober 2011) waren insgesamt 36 der 102 Patienten verstorben. Der Kaplan-Meier-Schätzer für das mediane Gesamtüberleben lag zu diesem Daten-cut-off bei 27 Monaten (95%-KI: 23,9;--). Zum dritten Analysezeitpunkt (2. April 2012) waren 40 Patienten verstorben. Der Kaplan-Meier-Schätzer für die mediane Überlebenszeit wurde zum Zeitpunkt dieser Analyse noch nicht erreicht (95%-KI: 27;--).

Zur Beurteilung der Größe dieses Ergebnisses wurde vom pU ein historischer Vergleich durchgeführt. Gesucht wurde nach klinischen Studien und retrospektiven Fallserien, in denen mindestens 10 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Hodgkin-Lymphom eingeschlossen wurden und als Intervention Gemcitabin entweder als Monotherapie oder in Kombination erhalten haben. Es konnten 16 klinische Studien oder Fallserien identifiziert werden. Sieben Berichte wurden als ASCT-naiv und neun als post-ASCT kategorisiert. Für die Erfüllung des Kriteriums post-ASCT wurde gefordert, dass mindestens ein Drittel der eingeschlossenen Patienten eine ASCT erhalten haben mussten. Für eine Kategorisierung ASCT-naiv durfte kein Patient im Vorfeld eine ASCT erhalten haben. Ein Bericht ermittelte ein medianes Gesamtüberleben von 26,9 Monaten (95%-KI: 1;28,4), eine weitere von 11 Monaten (ohne Angabe eines Konfidenzintervalls). Es ist kritisch anzumerken, dass der vom pU durchgeführte historische Vergleich mit einer Reihe von Mängeln behaftet ist. Zum einen beschränkt er sich ausschließlich auf einen Vergleich mit Studien oder Fallserien, in denen Gemcitabin als Intervention verwendet wurde. Andere mögliche Interventionen in dem Indikationsgebiet des rezidivierten oder refraktären Hodgkin-Lymphoms wie z.B. Vinblastin, Vincristin oder Vinorelbin, wurden nicht in die Analyse einbezogen. Zum anderen ist das in den verschiedenen Studien und Fallserien betrachtete Patientenkollektiv sehr heterogen und somit kaum vergleichbar. Im EPAR [9] wird folgendes angemerkt: *“The results in HL patients after ASCT were at least as good as observed with conventional chemotherapy and sometimes even better. However, historical comparisons always entail a high risk for introducing bias and a randomised, controlled study would have been preferred at this stage”* sowie *“in the absence of a controlled trial where the effect of brentuximabvedotin is compared to established*

regimens in the proposed indications (regimens consisting of e.g. gemcitabine, vinorelbine or a combination thereof), it is difficult to interpret the claimed effects in terms of PFS and OS.” Darüber hinaus liefert der pU keine Angaben, mit welcher Identifikationsmethode die Studien und Fallserien für den historischen Vergleich ermittelt wurden. Es wird daher von einer nicht-systematischen Übersicht gemäß IQWiG-Methodenpapier (Version 4.0, S. 137) ausgegangen. Der pU leitet aus dem in Studie SG035-0003 ermittelten Effekt auf das mediane Gesamtüberleben von 27 Monaten einen erheblichen Zusatznutzen für diesen Endpunkt ab. Er begründet dies, wie oben dargestellt, anhand des Vergleichs mit historischen Daten. Laut Angaben im EPAR [9] beträgt bei Patienten, die auf eine Erst- oder Zweitlinientherapie inklusive einer ASCT nicht adäquat ansprechen, das geschätzte mediane Gesamtüberleben weniger als 3 Jahre.

Der Einfluss einer Behandlung von Brentuximabvedotin auf das Gesamtüberleben von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Hodgkin-Lymphom nach vorangegangener ASCT bleibt aufgrund der unzureichenden Datenlage unklar. Insgesamt ist bei der Betrachtung des Gesamtüberlebens festzuhalten, dass es sich bei den Analysen in Studie SG035-0003 um relativ kurze Beobachtungszeiträume handelt und verlässlichere Daten weiterer Untersuchungen bedürfen. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund wichtig, dass es sich bei Brentuximabvedotin um einen Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse handelt, zu dem noch keine vergleichbaren Langzeitdaten zur Verfügung stehen. Dies wird auch explizit im EPAR [9] adressiert und eine Nachreichung entsprechender Langzeitdaten vom pU im Rahmen einer Zulassung unter Auflagen gefordert. Für die aggregierte Fallserie der ASCT-naiven Patienten liegt keine Analyse zum Gesamtüberleben vor.

PFS, EFS

Die kombinierten Endpunkte PFS und EFS wurden in der vorliegenden Bewertung als nicht validierte Surrogatparameter für den patientenrelevanten Endpunkt Mortalität eingestuft. Eine valide Korrelation, die sich für die Kategorisierung eines Zusatznutzens eignet, liegt nicht vor.

Morbidität

Komplette Remission

Dieser Zielparameter wurde unter der Endpunktkategorie Morbidität bewertet. Insgesamt erreichten 35 Patienten eine CR. Der Anteil der CR betrug somit 33% (95%-KI: 25,2;44,4). Zur Beurteilung der Größe dieses Ergebnisses wurde vom pU, in Analogie zum Endpunkt Gesamtüberleben, ein historischer Vergleich durchgeführt. Gesucht wurde nach klinischen Studien und retrospektiven Fallserien, in denen mindestens 10 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Hodgkin-Lymphom eingeschlossen wurden und als Intervention Gemcitabin entweder als Monotherapie oder in Kombination erhalten haben. Es konnten 16 klinische Studien oder Fallserien identifiziert werden. Sieben Berichte wurden als ASCT-naiv und neun als post-ASCT kategorisiert. Für die Erfüllung des Kriteriums post-ASCT wurde gefordert, dass mindestens ein Drittel der eingeschlossenen Patienten eine ASCT erhalten haben mussten. Für eine Kategorisierung ASCT-naiv durfte kein Patient im Vorfeld eine ASCT erhalten haben. Der geschätzte Anteil der CR über alle neun Berichte aus der Kategorie post-ASCT lag bei 15% (95%-KI: 6,5;23,5). Dieser Anteil ist signifikant niedriger als die 33% an CR aus der

Studie SG035-0003 ($p=0,005$). Für die sieben Berichte aus der Kategorie ASCT-naiver Patienten lag der Anteil der CR bei 35% und unterschied sich nicht signifikant von dem Wert der CR aus Studie SG035-0003 ($p=0,879$). Wie bereits im vorangehenden Abschnitt zum Gesamtüberleben erwähnt, ist der vom pU durchgeführte historische Vergleich mit einer Reihe von Mängeln behaftet. Einerseits beschränkt er sich ausschließlich auf einen Vergleich mit Studien oder Fallserien, in denen Gemcitabin als Intervention verwendet wurde. Andere mögliche Interventionen in dem Indikationsgebiet des rezidivierten oder refraktären Hodgkin-Lymphoms wie z.B. Vinblastin, Vincristin oder Vinorelbin wurden nicht in die Analyse einbezogen. Andererseits ist das in den verschiedenen Studien und Fallserien betrachtete Patientenkollektiv sehr heterogen und somit kaum vergleichbar. Zudem liefert der pU keine Angaben, mit welcher Identifikationsmethode er die Studien und Fallserien für den historischen Vergleich ermittelt hat. Es wird daher von einer nicht-systematischen Übersicht gemäß IQWiG-Methodenpapier (Version 4.0, S. 137) ausgegangen. Von den 35 Patienten, bei denen eine CR festgesellt wurde, hatten im Verlauf 12 Patienten zum ersten Analysezeitpunkt (16. September 2010) eine Krankheitsprogression oder verstarben. Die mediane Dauer des Ansprechens für Patienten mit CR wurde nach Kaplan-Meier-Analyse nicht erreicht (95%-KI: 38,4;--).

Der pU gibt an, dass die Patientenrelevanz für diesen Endpunkt prinzipiell unbestritten ist. Als Begründung führt er auf, dass bei Erreichen einer CR keine messbaren klinischen Belege für die Erkrankung vorliegen, verbunden mit dem vollständigen Abklingen von krankheitsbedingten Symptomen. Für die Darstellung der Patientenrelevanz des Endpunkts Anteil der CR wird als Quelle Cheson et al. (2007, [8]) zitiert. Die Publikation stellt ein Konsensuspapier der International Working Group (IWG) von Klinikern, Radiologen und Pathologen dar. Ziel der Arbeit war es, geeignete Response-Kriterien festzulegen, um klinisch relevante Therapieerfolge messen zu können. In diesem Rahmen wurde definiert, dass für die Feststellung einer CR gemäß der Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma entsprechende Kriterien in vollem Umfang erfüllt sein müssen (siehe Tabelle 11)

Eine formale Validierung der konsentierten Kriterien wurde in dieser Arbeit nicht vorgenommen. Für Patienten, bei denen vor Therapiebeginn keine messbaren Krankheitssymptome vorlagen – wie B-Symptomatik, tastbare Lymphknotenschwellungen, tastbare Vergrößerung von Leber und/oder Milz – beruht die Methodik zur Ermittlung des Anteils der CR in erster Linie auf der Auswertung bildgebender Verfahren (PET, CT) und ist daher als Surrogat aufzufassen. Es ist darauf hinzuweisen, dass das Ansprechen einer Therapie in diesem Falle nicht mit einer Änderung krankheitsbedingter Symptomatik einhergeht, die Patientenrelevanz in dieser Population ist somit fraglich. Als patientenrelevant ist der Endpunkt daher lediglich in der Subgruppe der Patienten mit eindeutig krankheitsbedingter Symptomatik vor Therapiebeginn anzusehen (35% der Population in Studie SG035-0003 mit B-Symptomatik zu Studienbeginn), weil für das Erreichen einer CR entsprechend der dargelegten Operationalisierung gefordert wurde, dass alle krankheitsbedingten Symptome abgeklungen waren.

Bei den ASCT-naiven Patienten aus der aggregierten Fallserie wurde ebenfalls der Anteil der Patienten ermittelt, die eine CR erreichten. Eine valide Erhebung des Endpunkts ist jedoch nur für den Anteil der Patienten nachvollziehbar, die im Rahmen der Phase-I-Studien behandelt wurden (insgesamt 33 Patienten). Es ist unklar, ob der Endpunkt bei den 26 aus NPP-

Fallserien selektierten Patienten valide erhoben und adäquat operationalisiert wurde [9]: *“From the provided information in the detailed case reports of 59 patients fulfilling the proposed indication for the no-ASCT/no multi-drug chemotherapy HL patient group, it is not clear which methods were used to assess therapy responses and AEs. This is in particular relevant for the data of the patients participating in the NPPs as the results from the other included studies have been obtained according to GCP standards.”*

Rückgangsrate B-Symptomatik

Ein weiterer Endpunkt in Studie SG035-0003 war der Anteil der Patienten, bei denen ein Rückgang aller B-Symptome zu jeglicher Zeit während der Behandlungsdauer festgestellt wurde. Betrachtet wurde dabei lediglich die Subpopulation an Patienten, bei denen Lymphom-assoziierte B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust > 10%) zu Baseline vorlag. In Studie SG035-0003 hatten 35 von insgesamt 102 Patienten (35%) B-Symptome zu Baseline. Die Rückgangsrate der B-Symptomatik wurde vom Hersteller als ein patienten-relevanter und morbiditätsbezogener klinischer Parameter gewertet. Für die Darstellung der Patientenrelevanz des Endpunkts wird als Quelle Cheson et al. (2007, [8]) zitiert. In der Publikation werden Responsekriterien festgelegt, um klinisch relevante Therapieerfolge in der Behandlung von malignen Lymphomen messen zu können. Für das Erreichen des Endpunkts einer „kompletten Remission (CR)“ gemäß der Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma wird als bewertungsrelevantes Erfolgskriterium das komplette Abklingen von krankheitsbedingten Symptomen gefordert, sofern diese vor Therapiebeginn vorgelegen haben. Eine direkte Korrelation zwischen dem Ansprechen einer Therapie und dem Abklingen krankheitsbedingter Symptome liefert die Publikation hingegen ausdrücklich nicht und bleibt somit unklar.

Daten aus Studie SG035-0003 lassen einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß des Therapieansprechens und dem Rückgang von B-Symptomatik vermuten. Die Rückgangsrate von B-Symptomatik betrug 100% (10 von 10 Patienten mit B-Symptomatik zu Baseline) bei Patienten, welche eine CR gemäß der Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma erreichten. Bei Patienten, bei denen eine PR festgestellt wurde betrug die Rückgangsrate von B-Symptomatik 75% (12 von 16 Patienten), bei Patienten mit Krankheitsstabilisierung 71% (5 von 7 Patienten) und bei Patienten mit Krankheitsprogression 0% (0 von 2 Patienten). Ein historischer Vergleich wurde für diesen Endpunkt nicht durchgeführt. Aufgrund der fehlenden Vergleichsgruppe ist eine Bewertung des Effekts für diesen Endpunkt nicht möglich.

Anteil der Patienten, welche nach der Behandlung mit Brentuximabvedotin eine SCT erhalten haben

Dieser Endpunkt wurde in der aggregierten Fallserie der ASCT-naiven Patienten erhoben. Relevant waren Patienten, die mindestens zwei vorangehende Therapien erhalten haben und für die eine ASCT oder eine Kombinationschemotherapie als Behandlungsoption nicht in Frage kam (ASCT-naive Patienten), z.B. aufgrund ungenügendem Ansprechen auf vorangegangene Therapien, Komorbiditäten und Alter des Patienten. Im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens wertete es die EMA als klinisch relevant, dass etwa 20% der ASCT-naiven Patienten infolge eines Ansprechens auf eine Behandlung mit Brentuximabvedotin eine SCT erhalten konnten [9]: *„Importantly, for all these indications the chance to obtain CR and*

an(other) option for a potentially curative stem cell transplantation is of major importance. Taking into account that brentuximab vedotin is proposed in particular as a late line treatment, the suggested effects are considered of clinical relevance.” Von 59 ASCT-naiven Patienten, welche im Rahmen der aggregierten Fallserie betrachtet wurden, bekamen 10 Patienten (17%) im Anschluss an eine Behandlung mit Brentuximabvedotin eine SCT. In der Subpopulation der 41 ASCT-naiven Patienten, welche mit Brentuximabvedotin in der zugelassenen Dosierung von 1,8 mg/kg i.v. alle 3 Wochen behandelt wurden, bekamen 8 Patienten (19%) im Anschluss eine SCT. Der pU zitiert im Dossier (Modul 4, Seite 94) Ergebnisse aus einer Publikation von Forero-Torres et al. (2012, [23]). Dargestellt wird eine Subpopulation von 20 ASCT-naiven Patienten, die im Rahmen von zwei Phase-I-Studien (SG035-0001 und SG035-0002) mit Brentuximabvedotin behandelt wurden. Für diese 20 Patienten kam eine ASCT aus folgenden Gründen als Therapieoption nicht in Frage: 13 Patienten hatten eine chemorefraktäre Erkrankung, 3 Patienten hatten eine SCT abgelehnt und bei 4 weiteren lagen andere Gründe vor (Alter, Komorbiditäten). Bei 3 von 4 Patienten, die bisher chemorefraktär waren und bei denen ein Ansprechen durch eine Therapie mit Brentuximabvedotin festgestellt wurde, konnte eine ASCT durchgeführt werden. Es ist allerdings darauf hinzuweisen, dass keiner dieser 3 Patienten eine zulassungskonforme Dosierung von Brentuximabvedotin (1,8 mg/kg i.v. alle drei Wochen) erhalten hat. Die Daten aus der zitierten Publikation bzw. aus der aggregierten Fallserie zeigen, dass ein Teil der Patienten, für die aufgrund eines ungenügenden Ansprechens auf vorangegangene Chemotherapien eine SCT keine Therapieoption darstellt, dennoch auf eine Behandlung mit Brentuximabvedotin ansprechen. Infolge dessen wurde für diese Patienten die Möglichkeit einer SCT als weitere Therapieoption eröffnet.

Es wurde jedoch nicht hinreichend dargelegt, welche Art von SCT (autolog oder allogene) die Patienten aus der aggregierten Fallserie erhielten. Unklar ist der Zeitpunkt der Datenanalyse für diesen Endpunkt. Zudem geht aus den gelieferten Daten nicht hervor, ob die Patienten die SCT unmittelbar nach der Behandlung mit Brentuximabvedotin erhielten oder ob vor der SCT noch weitere antineoplastische Therapien erfolgten. Zieht man in Betracht, dass zwischen einer Behandlung mit Brentuximabvedotin und der SCT ein gewisser Zeitraum liegt, könnte der Anteil der tatsächlich transplantierten Patienten unter Umständen unterschätzt sein. Aufschluss würden Daten aus adäquaten Langzeitbeobachtungen geben. Diese, wie auch adäquate Langzeitdaten z.B. zur Dauer des Therapieansprechens sowie zum Gesamtüberleben, liegen zum jetzigen Zeitpunkt nicht vor. Aus diesen Gründen sind valide Rückschlüsse, in welchem Umfang ASCT-naive Patienten von einer Behandlung mit Brentuximabvedotin und einer anschließenden SCT profitieren, nicht möglich.

PFS, EFS

Die in Studie SG035-0003 erhobenen Endpunkte PFS und EFS wurden in der Endpunktkategorie Morbidität bewertet. Insgesamt handelt es sich bei diesen Zielgrößen jeweils um kombinierte Endpunkte, die sowohl aus Morbiditätsparametern (Krankheitsprogression, Therapieabbrüche etc.) und dem Gesamtüberleben bestehen. Die Ergebnisse beziehen sich auf den jeweils zusammengesetzten Kombinationsendpunkt. Die Endpunktkomponente „Tod“ wird jedoch bereits über den primären Endpunkt als eigenständiger patientenrelevanter Endpunkt erhoben. Alle weiteren Endpunktkomponenten stellen Surrogatendpunkte (z.B. Krankheitsprogression) dar bzw. die Patientenrelevanz dieser Endpunkte erscheint aufgrund

der Operationalisierung nicht abschließend beurteilbar. Der pU fasst sowohl PFS als auch EFS als Surrogatendpunkte auf, für die keine Validierung gemäß IQWiG-Methodenpapier (Version 4.0, S. 32 ff) im Anwendungsgebiet und in der Intervention vorliegt. Er führt daher auch keine Validierungsstudien im Dossier oder im Studienbericht auf. Beide Endpunkte eignen sich daher nicht für eine Quantifizierung des Zusatznutzens.

Lebensqualität

In Studie SG035-0003 wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Es liegen deskriptive Angaben zu Patientenanteilen mit UE vor. Die UE wurden unter Verwendung des MedDRA (Version 13.0) erhoben und klassifiziert. In der Bewertung wurden die UE unabhängig von ihrem vermuteten Kausalzusammenhang mit der Medikation dargestellt. Zur Evaluation der Nebenwirkungen wurde jeweils die Safety-Population verwendet (Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten).

In Studie SG035-0003 war der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE sehr hoch (98%). Der Anteil der Patienten, bei denen mindestens ein SUE auftrat betrug 25%. UE mit einem CTCAE-Schweregrad ≥ 3 traten bei 55% aller Patienten auf. Bei 20% der Patienten führten UE zu einem Therapieabbruch. Darüber hinaus wurde in einer post-hoc Analyse das Auftreten von UE mit dem SMQ „Periphere Neuropathie“ untersucht. Bei insgesamt 55% der Patienten in Studie SG035-0003 traten periphere Neuropathien auf. Insgesamt machten UE mit den PTs „periphere sensorische Neuropathien“ und „periphere motorische Neuropathien“ nach MedDRA ungefähr die Hälfte aller in Studie SG035-0003 registrierten UE aus. Rund die Hälfte aller Therapieabbrüche und 10 von insgesamt 11 Dosisreduktionen aufgrund eines UE wurde auf Neuropathien zurückgeführt. Erklärung hierfür ist der Wirkmechanismus von Monomethyl-Auristatin E, der aktiven Komponente von Brentuximabvedotin, als Hemmstoff des Mikrotubulins. Laut Angaben im EPAR [9] weisen Substanzen mit ähnlichem Wirkmechanismus wie Vinkaalkaloide oder Taxane ein vergleichbares Risikoprofil auf: *„The incidence and severity of neuropathy, as well as the nature of the events (i.e. sensory events were more common than motor events and a distal pattern of development was more common than a proximal pattern of development), is similar to that observed with other microtubule inhibitor-based chemotherapies (including vinca alkaloids, taxanes, and epothilones). Also consistent with the clinical experience with microtubule inhibitors was the observation that neuropathy appeared to be a cumulative effect. Onset of motor neuropathy was later than non-motor events, suggesting that in most cases motor neuropathy occurs with higher cumulative exposure.“* Kein UE mit dem SMQ „Periphere Neuropathie“ überstieg einen CTCAE-Schweregrad von 3. Allerdings hatten etwa 40% der Patienten, bei denen eine periphere sensorische Neuropathie bzw. eine periphere motorische Neuropathie auftrat, andauernde Symptome auch nach Beendigung der Studienmedikation.

Die häufigsten UE mit einem CTCAE-Schweregrad ≥ 3 machten hämatologische UE wie Neutropenien, Thrombozytopenien und Anämien aus. Andere sehr häufige UE umfassten, unabhängig von ihrem jeweiligen Schweregrad, folgende PTs: Fatigue, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoen, Infektionen der oberen Atemwege, Fieber, infusionsbedingte Reaktionen und Myalgie.

In Studie SG035-0003 verstarb kein Patient während der laufenden Behandlung mit Brentuximabvedotin bzw. während der SAE Follow-up Beobachtungsperiode von 30 Tagen nach Beendigung der Studienmedikation. Gesonderte Erwähnung finden im EPAR außerdem UE aus der Gruppe der Infektionen sowie das Auftreten der progressiv multifokalen Leukenzephalopathie (PML). Bei Patienten, die mit Brentuximabvedotin behandelt wurden, wurden schwere Infektionen wie Staphylokokken-Bakteriämie, Herpes zoster, opportunistische Infektionen wie Pneumocystis-jiroverci Pneumonie sowie orale Candidiasis beobachtet. In Studie SG035-0003 wurden 2 Fälle einer PML beobachtet, die in einem Fall tödlich verlief. Patienten sollen daher engmaschig überwacht werden, insbesondere auf kognitive, neurologische oder psychiatrische Symptome, die auf eine PML hindeuten könnten.

Im EPAR wurde eine gepoolte Auswertung der UE aus den Zulassungsstudien präsentiert (Abbildung 2 und Abbildung 3). Es zeigt sich, dass das Auftreten von UE sowie deren Schweregrad in den einzelnen Studien weitgehend konsistent war.

Abbildung 2: Ergänzende Auswertung der Nebenwirkungen unter Brentuximabvedotin durch die EMA, gepoolte Analyse der PTs aus Studie SG035-0003 und SG035-0004

Preferred Term	HL	sALCL	Total Ph 2
	SG035-0003 (N=102) n (%)	SG035-0004 (N=58) n (%)	
Peripheral sensory neuropathy	48 (47)	22 (38)	70 (44)
Fatigue	47 (46)	20 (34)	67 (42)
Nausea	43 (42)	22 (38)	65 (41)
Diarrhoea	37 (36)	17 (29)	54 (34)
Pyrexia	30 (29)	19 (33)	49 (31)
Upper respiratory tract infection	38 (37)	7 (12)	45 (28)
Neutropenia	22 (22)	12 (21)	34 (21)
Vomiting	22 (22)	10 (17)	32 (20)
Cough	21 (21)	10 (17)	31 (19)
Headache	19 (19)	9 (16)	28 (18)
Constipation	16 (16)	11 (19)	27 (17)
Pruritus	16 (16)	11 (19)	27 (17)
Myalgia	17 (17)	9 (16)	26 (16)
Rash	14 (14)	12 (21)	26 (16)
Arthralgia	19 (19)	5 (9)	24 (15)
Dyspnoea	13 (13)	10 (17)	23 (14)
Insomnia	14 (14)	9 (16)	23 (14)
Abdominal pain	17 (17)	5 (9)	22 (14)
Alopecia	13 (13)	8 (14)	21 (13)
Chills	13 (13)	7 (12)	20 (13)
Dizziness	11 (11)	9 (16)	20 (13)
Back pain	14 (14)	5 (9)	19 (12)
Decreased appetite	11 (11)	8 (14)	19 (12)
Lymphadenopathy	11 (11)	6 (10)	17 (11)
Night sweats	12 (12)	4 (7)	16 (10)
Pain in extremity	10 (10)	6 (10)	16 (10)
Thrombocytopenia	8 (8)	8 (14)	16 (10)

Abbildung 3: Ergänzende Auswertung der Nebenwirkungen unter Brentuximabvedotin durch die EMA, gepoolte Analyse aus Studie SG035-0003, SG035-0004 sowie Phase-I-Studien

	HL SG035-0003 (N=102) n (%)	sALCL SG035-0004 ^a (N=58) n (%)	Total Ph 2 ^b (N=160) n (%)	Total Ph 1/Ph 2 ^c (N=249) n (%)
Any treatment-emergent AE	100 (98)	58 (100)	158 (99)	245 (98)
Grade 1	11 (11)	6 (10)	17 (11)	28 (11)
Grade 2	33 (32)	17 (29)	50 (31)	83 (33)
Max. severity				
Grade 3	41 (40)	20 (34)	61 (38)	97 (39)
Grade 4	14 (14)	9 (16)	23 (14)	27 (11)
Grade 5 ^d	1 (1)	6 (10)	7 (4)	10 (4)
≥ Grade 3	56 (55)	35 (60)	91 (57)	134 (54)
Treatment-related AE ^e	94 (92)	53 (91)	147 (92)	229 (92)
Discontinued due to AE	20 (20)	11 (19)	31 (19)	59 (24)
SAE	25 (25)	24 (41)	49 (31)	73 (29)
Treatment-related SAE ^e	14 (14)	10 (17)	24 (15)	36 (14)
Death	13 (13)	12 (21)	25 (16)	41 (16)
Within 30 days of last dose	0	6 (10)	6 (4)	8 (3)
Post 30 days of last dose ^f	13 (13)	12 (21)	19 (12)	33 (13)

a Interim CSR

b Studies SG035-0003 and SG035-0004

c Studies SG035-0001, SG035-0002, SG035-0003, and SG035-0004

d Two patients had Grade 5 AEs (disease progression in SG035-0001 and Hodgkin's disease recurrent in SG035-0003) that led to death more than 30 days after the last dose.

e Related to treatment with SGN-35 as determined by the investigator

f Data for deaths post 30 days of last dose include additional data available from the SG035-0004 study as of 14 January 2011; no additional SAEs were reported in the SG035-0004 study as of the cutoff date.

Zu der aggregierten Fallserie der ASCT-naiven Patienten liegen deskriptive Angaben zu den häufigsten UE vor. Diesen Auswertungen ist jedoch nicht zu entnehmen, bei wie vielen der insgesamt 59 selektierten ASCT-naiven Patienten aus den Phase-I-Studien sowie NPP-Fallserien UE auftraten (siehe Datenextraktionsbogen).

UE mit dem SMQ „Periphere Neuropathie“ machten auch in dieser Population etwa die Hälfte aller aufgetretenen UE aus. Andere häufige UE umfassten die PTs Fatigue, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoen sowie Neutropenien. Diese Befunde decken sich weitgehend mit den Beobachtungen in Studie SG035-0003. SUE traten etwa in derselben Häufigkeit (25,4%) wie in Studie SG035-0003 auf (25%), wohingegen UE mit einem CTCAE-Schweregrad ≥ 3 (42,4%) und UE, die zu einem Therapieabbruch führten (12%) etwas seltener auftraten im

Vergleich zu Studie SG035-0003 (55% bzw. 20%). Mangels Vergleichsgruppe in Studie SG035-0003 sowie in der aggregierten Fallserie der ASCT-naiven Patienten ist es nicht möglich, Brentuximabvedotin hinsichtlich einer Verringerung von Nebenwirkungen gegenüber einer Vergleichstherapie zu bewerten.

Insgesamt bleibt bei der Betrachtung der Nebenwirkungen festzuhalten, dass es sich in den Zulassungsstudien um relativ kurze Beobachtungszeiträume handelt und die Daten zur Sicherheit von Brentuximabvedotin noch nicht ausreichend untersucht wurden. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund wichtig, dass es sich bei Brentuximabvedotin um einen Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse handelt, zu der noch keine vergleichbaren Langzeitsicherheitsdaten zur Verfügung stehen. Dieser Mangel wird auch explizit im EPAR [9] adressiert und eine Nachreichung entsprechender Langzeitdaten im Rahmen einer Zulassung unter Auflagen gefordert.

Subgruppenergebnisse

In Studie SG035-0003 waren a priori geplante Subgruppenanalysen hinsichtlich Alter, Geschlecht, Baseline Gewicht, vorangegangene Strahlentherapie (ja, nein), ECOG-Performance-Status zu Baseline, Baseline B-Symptomatik, Anzahl der Behandlungen vor ASCT, Anzahl der Behandlungen nach ASCT sowie der kategorisierten Zeit zwischen ASCT und Rezidiv nach ASCT (≤ 1 Jahr, > 1 Jahr) für den primären Endpunkt objektive Ansprechrate sowie für die weiteren Endpunkten PFS, Rückgangsrate B-Symptomatik, CR und Gesamtüberleben vorgesehen. Die Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen werden im Studienbericht sowie im Dossier lediglich deskriptiv dargestellt, Effektmodifikationen wurden nicht untersucht. Eine wesentliche Limitation war die geringe Fallzahl in den Subgruppen, die Aussagekraft ist daher als fraglich anzusehen. Aus diesem Grund ist eine präzise Schätzung des Effekts in den Subgruppen nicht möglich.

6.2. Indikation rezidierte/refraktäre anaplastische großzellige Lymphome (Anwendungsgebiet B)

6.2.1. Design und Methodik der Studie

Bei Studie SG035-0004 handelt es sich um eine einarmige, offene, multizentrische Studie der Phase II. Das Studiendesign wurde nach Angaben des pU aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der fehlenden Angaben zu eventuellen Vergleichstherapien gewählt (Study Report, S. 19). Das Studiendesign entspricht der Evidenzstufe IV („Fallserien und andere nicht vergleichende Studien“) der VerFO und weist ein hohes Verzerrungspotential auf.

Die in der Studie untersuchte Patientenpopulation entspricht der gemäß Fachinformation zugelassenen Zielpopulation. Es wurden Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL) eingeschlossen. Bei N=2 Patienten konnte die Diagnose sALCL jedoch nach zentralem pathologischen Review nicht bestätigt werden (diese Patienten sind in den ITT-Auswertungen enthalten). Die EMA merkt an, dass nur ein kleinerer Teil der Patienten (26%) vor dem Einschluss in die Studie die wahrscheinlich wirksamste Therapie für sALCL, eine ASCT, erhalten hatten (EPAR S. 62).

Auf Basis der Fallzahlplanung sollten 55 Patienten in die Studie eingeschlossen werden, 58 Patienten konnten tatsächlich eingeschlossen werden. Es liegen Angaben zu allen Patienten vor (keine Studienausscheider). Aufgrund der niedrigen Fallzahl sind Subgruppenanalysen nicht aussagekräftig. Die EMA fordert daher eine weitere Studie mit Angaben zu Subgruppen, insbesondere zu ALK-Status und Alter.

Laut Studienprotokoll sollten die Patienten 16 Zyklen der Studienmedikation erhalten. Allerdings hat nur ein kleinerer Teil der Patienten tatsächlich die kompletten 16 Zyklen erhalten (10 von 58; 17%). Die mediane Anzahl an Behandlungszyklen lag bei 7, eine CR wurde erreicht nach 2-4 Behandlungszyklen. Es ist daher unklar, wie viele Behandlungszyklen mit der Studienmedikation notwendig sind.

Aufgrund der Laufzeit der Studie ist ebenfalls unklar, inwieweit mit der Studienmedikation eine dauerhafte Remission erzielt werden kann. Der erste Patient wurde im Juni 2009 eingeschlossen, die letzte Patientenbehandlung fand im Juni 2011 statt. Für die Variable Gesamtüberleben erfolgte im April 2012 die letzte Auswertung. Das Follow-Up der Studie läuft weiter und die EMA hat aktualisierte Angaben zum Gesamtüberleben eingefordert, sobald diese verfügbar sind.

6.2.2. Endpunkte und Effekte

Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt der Studie war die ORR, definiert als Anteil der Patienten mit CR oder PR basierend auf den „Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma“ [8]. Die Beurteilung erfolgte durch eine zentrale und unabhängige Auswertungsstelle. Bei der ORR handelt es sich, auch nach Einschätzung des pU, um einen nicht-validierten Surrogat-

parameter. Das endpunktspezifische Verzerrungspotential ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns als hoch einzuschätzen.

Die ORR lag in der Studie bei 86% (50 von 58 Patienten; 95%-KI: 75;94). 59% der Patienten hatten eine CR (s.u.) und 27% eine PR. Von den 50 Patienten mit einem objektiven Ansprechen hatten im weiteren Verlauf 27 Patienten eine Krankheitsprogression oder waren verstorben. Die EMA sieht in der ORR einen Hinweis auf eine Anti-Tumor-Wirksamkeit des Studienmedikaments, weist allerdings darauf hin, dass aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe eine Beurteilung des relativen Nutzens nicht möglich ist (EPAR, S.60).

6.2.3. Weitere Endpunkte

Mortalität

Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde definiert als Zeit vom Start der Studienbehandlung bis zum Zeitpunkt des Todes unabhängig von der Todesursache. Der Endpunkt ist patientenrelevant.

Das mediane Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier wurde bis zum Zeitpunkt des Daten-cut-offs nicht erreicht. Das geschätzte Gesamtüberleben nach 12 Monaten lag bei 70% (95%-KI: 59;82). Die Kaplan-Meier-Kurve deutet darauf hin, dass nach etwa 15 Monaten Laufzeit ein Plateau erreicht ist, d.h. keine weiteren Todesfälle auftreten. Allerdings ist die Fallzahl der Studie klein und es liegen zudem nicht für alle Patienten Überlebensdaten für einen Zeitraum von 15 oder mehr Monaten vor. Daher fordert die EMA weitere Angaben zum Gesamtüberleben sobald diese vorliegen. Das Verzerrungspotential des Endpunktes ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns als hoch einzuschätzen.

PFS, EFS

Die kombinierten Endpunkte PFS und EFS wurden in der vorliegenden Bewertung als nicht validierte Surrogatparameter für den patientenrelevanten Endpunkt Mortalität eingestuft. Eine valide Korrelation, die sich für die Kategorisierung eines Zusatznutzens eignet, liegt nicht vor.

Morbidität

Komplette Remission

Der Endpunkt CR wurde definiert als Anteil der Patienten mit Complete Response basierend auf den „Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma“ [8], beurteilt durch eine unabhängige Auswertungsstelle. Für eine CR dürfen keine Anzeichen der Erkrankung und keine krankheitsbezogenen Symptome vorliegen, sofern diese zur Baseline vorhanden waren (siehe Tabelle 7). Anzeichen der Erkrankung werden nach den in Cheson et al. (2007) genannten Kriterien erfasst über Bildgebung (PET), Tastuntersuchungen der Milz oder Leber, und Knochenmarksuntersuchungen sofern das Knochenmark vor Behandlungsbeginn betroffen war. Bei diesen Kriterien handelt es sich um nicht-validierte Surrogatparameter. Unmittelbar patientenrelevant sind somit lediglich die krankheitsbezogenen Symptome. Im Rahmen der Studie wurde die B-Symptomatik erfasst, die bei 29% der Patienten (17 von 58)

zur Baseline vorhanden waren. Nur für diese Subgruppe kann die CR somit einen patientenrelevanten Endpunkt darstellen (zum Endpunkt B-Symptomatik, s.u.). Das Verzerrungspotential des Endpunktes ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns als hoch einzuschätzen.

Eine CR wurde bei 59% (95%-KI: 45;71) der Patienten erreicht. Von diesen 34 Patienten mit CR waren zum Zeitpunkt der Auswertung 13 Patienten verstorben oder progredient. Zur Beurteilung der Größe dieses Ergebnisses wurde vom pU ein historischer Vergleich durchgeführt. Die gepoolte CR dieser früheren Studien lag bei 18% (95%-KI: 11;25), signifikant niedriger als die CR der Zulassungsstudie. Allerdings weist dieser Vergleich einige Limitationen auf. So wird die genaue Vorgehensweise zur Identifikation der relevanten Literatur nicht beschrieben. Die Vergleichbarkeit der Populationen der aktuellen Studie und der historischen Kontrollgruppe ist nicht im Detail beurteilbar. Explizit erwähnt wird, dass nur 48 von 752 (6%) Patienten aus den Kontrollstudien ein sALCL hatten. Darüber hinaus haben einzelne Studien aus dem historischen Vergleich CR erreicht, die an die CR der Zulassungsstudie heranreichen. Auch die EMA sieht in diesem historischen Vergleich ein hohes Bias-Risiko und weist darauf hin, dass die relative Wirksamkeit aufgrund des Studiendesigns nicht beurteilbar ist (EPAR, S.62).

PFS, EFS

Der Endpunkt PFS wurde definiert als Zeit vom Behandlungsbeginn bis zur ersten Dokumentation der objektiven Tumorprogression oder Tod unabhängig von der Todesursache. Der Endpunkt EFS wurde definiert als Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zu jedwedem Therapieversagen, inklusive Erkrankungsprogression oder Unterbrechung der Behandlung aus jeglichem Grund. Bei beiden Endpunkten handelt es sich, auch nach Einschätzung des pU, um nicht-validierte Surrogatparameter. Das Verzerrungspotential der Endpunkte ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns als hoch einzuschätzen.

Nach Kaplan-Meier lag die geschätzte mediane progressionsfreie Zeit bei 14,3 Monaten (95%-KI: 6,9;--) und das mediane EFS bei 6,7 Monaten (95%-KI: 4,2;9,5). Zur Einschätzung des PFS werden ergänzend Daten aus einem intraindividuellen Vergleich präsentiert. Danach lag das PFS in der letzten Therapie vor der Behandlung mit der Studienmedikation bei 5,9 Monaten (95%-KI: 3,9;8,3). Der pU und die EMA sehen in dem höheren PFS einen Hinweis auf eine Wirksamkeit der Studienmedikation, da bei optimaler Behandlung für gewöhnlich das PFS in der Erstlinientherapie höher ist als in der Zweitlinientherapie. Dieser intraindividuelle Vergleich weist jedoch methodische Limitationen auf. So ist etwa unklar, inwieweit die Messung von PFS vor der Studie mit der Messung in der Studie übereinstimmt. Zudem ist der Vergleich nicht erfolgt für die beste verfügbare Vorbehandlung: nur 15 der 58 Patienten (26%) haben vor der Studie eine ASCT erhalten. Entsprechend sieht auch die EMA den relativen Nutzen der Studienmedikation auf Basis der vorliegenden Daten als nicht belegt an (EPAR, S. 60).

Rückgang B-Symptomatik

Der Endpunkt Rückgang der B-Symptomatik wurde definiert als Anteil der Patienten mit Lymphom-assoziiierter B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust > 10%) bei Baseline, die ein Abklingen der Symptome zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlungszeit erreicht haben. Der Endpunkt ist patientenrelevant. Das endpunkt-

spezifische Verzerrungspotential ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns als hoch einzuschätzen.

B-Symptomatik hatten zu Baseline 17 von 58 Patienten, nur für diese Patienten ist somit ein klinisch relevanter Effekt ermittelbar. Der Schweregrad der B-Symptomatik wurde nicht erfasst, sondern lediglich das Vorliegen oder Nicht-Vorliegen der Symptome. Damit bleibt unklar in welchem Ausmaß die Patienten von den Symptomen betroffen waren (zumal auch Angaben zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität fehlen).

Von den 17 Patienten mit B-Symptomatik erreichten 14 (82%) einen Rückgang aller Symptome zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung. Dies ist ein patientenrelevanter Effekt, auch wenn unklar bleibt inwieweit die Remission von Dauer ist.

Unerwünschte Ereignisse

UE wurden auf Basis des MedDRA (Version 13.0) und der CTCAE erfasst. Das Verzerrungspotential ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns als hoch einzuschätzen.

Über alle Phase-I und Phase-II-Studien mit der Studienmedikation liegen Daten zu Nebenwirkungen für lediglich 357 Patienten vor, was die Aussagekraft der Daten einschränkt. Aufgrund der Seltenheit der Indikation hält die EMA diese geringe Fallzahl jedoch für vertretbar. Es werden allerdings zusätzliche Daten zur Sicherheit im Rahmen einer entsprechenden Studie nach Zulassung (post-authorisation safety study) erhoben.

Die häufigsten UE waren periphere Neuropathie, Übelkeit, Müdigkeit und Pyrexie. Die häufigsten UE mit einem Schweregrad von 3 oder höher waren Neutropenie, Thrombozytopenie und periphere Neuropathie. Insgesamt 16 Patienten (28%) brachen die Behandlung mit der Studienmedikation aufgrund von UE ab (der häufigste Grund hierfür war die periphere Neuropathie). Nur 17% der Patienten erhielten die im Studienprotokoll vorgesehenen 16 Behandlungszyklen.

Wie stark die Patienten durch die Nebenwirkungen betroffen waren, lässt sich aufgrund fehlender Angaben zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht beurteilen.

Subgruppen

Für folgende Subgruppen wurden Analysen durchgeführt: Alter, Geschlecht, Gewicht, vorangegangene Strahlentherapie, ECOG-Performance-Status zur Baseline, Baseline B-Symptomatik, Anzahl der vorangegangenen Behandlungen, vorangegangene ASCT, rezidivierter versus refraktärer Status, primäre refraktäre Erkrankung, und ALK-Status. Die Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen werden im Studienbericht sowie im Dossier lediglich deskriptiv dargestellt, Effektmodifikationen wurden nicht untersucht. Eine wesentliche Limitation war die geringe Fallzahl in den Subgruppen, die Aussagekraft ist daher als fraglich anzusehen. Aus diesem Grund ist eine präzise Schätzung des Effekts in den Subgruppen nicht möglich.

6.3. Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse

Die Resultate aus den für die Bewertung herangezogenen Zulassungsstudien SG035-0003 und SG035-0004 sowie der aggregierten Fallserie ASCT-naiver Patienten werden in der nachfolgenden Tabelle deskriptiv zusammengefasst. Für alle dargestellten Nutzenendpunkte wird aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Bei den Nebenwirkungen werden die absoluten Häufigkeiten deskriptiv dargestellt.

Tabelle 22: Zusammenfassende Darstellung de Studienergebnisse

	SG035-0003	aggregierte Fallserie ASCT-naiver Patienten	SG035-0004
Mortalität			
Gesamtüberleben	#	- ¹⁾	#
Morbidität			
Progressionsfreies Überleben (PFS)	#	- ¹⁾	#
Ereignisfreies Überleben (EFS)	#	- ¹⁾	#
Rückgangsrate B-Symptomatik	#	- ¹⁾	#
Objektive Ansprechrate (ORR)	#	#	#
Anteil der kompletten Remissionen (CR)	#	#	#
Anteil der Patienten, die nach Behandlung mit Brentuximabvedotin eine SCT erhalten haben	- ¹⁾	#	- ¹⁾
Gesundheitsbezogene Lebensqualität ²⁾			
Nebenwirkungen (Angabe der Häufigkeiten [%])			
UE	98	- ³⁾	100
SUE	25	25	41
UE der CTCAE Grad 3 / 4	55	42	62
Abbruch aufgrund von UE	20	12	28
UE mit dem SMQ „periphere Neuropathie“ nach MedDRA	55	42	57

Aufgrund der fehlenden Vergleichsgruppe ist eine abschließende Bewertung des Effekts für diesen Endpunkt nicht möglich

¹⁾ Daten zu diesem Endpunkt wurden nicht erhoben

²⁾ Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in keiner der dargestellten Studien bzw. Fallserien erhoben

³⁾ nicht ausgewertet

7. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Vor der Verabreichung jeder Dosis dieses Medikamentes ist ein komplettes Blutbild durchzuführen.

Die Patienten sollten genau auf neue oder sich verschlechternde neurologische und kognitive Anzeichen oder Symptome für Verhaltensveränderungen, die möglicherweise auf eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) hinweisen, überwacht werden. Der Arzt sollte insbesondere auf Symptome achten, die auf eine PML hinweisen, die der Patient möglicherweise nicht bemerkt (z.B. kognitive, neurologische oder psychiatrische Symptome).

Die Patienten sollten während der Behandlung sorgfältig darauf überwacht werden, ob sich eine mögliche schwere und opportunistische Infektion entwickelt.

Die Patienten sollten während und nach der Infusion sorgfältig überwacht werden. Wenn eine anaphylaktische Reaktion auftritt, muss die Gabe von Brentuximabvedotin sofort und endgültig abgebrochen und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden. Bei Patienten mit rasch proliferierenden Tumoren und hoher Tumorlast besteht das Risiko eines Tumorlyse-Syndroms. Diese Patienten sollten engmaschig überwacht und entsprechend medizinisch behandelt werden. Die Patienten sollten engmaschig auf Fieber überwacht werden, und bei Entwicklung einer febrilen Neutropenie entsprechend medizinisch behandelt werden.

Referenzen

- [1] **Seattle Genetics I.** A Pivotal Open-Label Trial of Brentuximab Vedotin for Hodgkin Lymphoma (SG035-0003). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00848926. ClinicalTrials.gov 2009.
- [2] **Seattle Genetics I.** Phase I Open-Label Dose Finding Study of SGN-35 for CD30 Positive Hematologic Malignancies (SG035-0001). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00430846. ClinicalTrials.gov 2007.
- [3] **Seattle Genetics I.** A Phase I Dose Escalation Study of SGN-35 Alone and in Combination With Gemcitabine for CD30-Positive Malignancies (SG035-0002). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00649584. ClinicalTrials.gov 2008.
- [4] **Seattle Genetics I.** Cardiac Safety Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) (SGN35-007). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01026233. ClinicalTrials.gov 2013.
- [5] **Takeda Bio Development Center Limited.** A Phase I/II, Single-arm, Open-label Study of SGN-35 in Japanese Patients with relapsed/refractory CD30-positive Hodgkin Lymphoma (HL) or Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma (sALCL); Studienprotokoll TB-BC010088. European Medicines Agency (EMA) 2011.
- [6] **Takeda PG.** NPP Fallserien. 2011.
- [7] **Seattle Genetics I.** A Phase II Open Label Trial of Brentuximab Vedotin (SGN-35) for Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma (SG035-0004). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00866047. ClinicalTrials.gov 2009.
- [8] **Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al.** Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 2007; 25 (5): 579-86.
- [9] **European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use.** CHMP Assessment report: Adcetris. London: European Medicines Agency 2012.
- [10] **Food and Drug Administration (FDA).** Brentuximab Vedotin. Silver Spring (MD): US Food and Drug Administration 2011.
- [11] **Takeda Pharma GmbH.** Fach- und Gebrauchsinformation Adcetris® 50 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats.
- [12] **Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF).** S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten, Version 1.0. Berlin: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. 2012.
- [13] **Herold G.** Maligne Lymphome. In: Innere Medizin. 2012; 65-85.
- [14] **Thomas RK, Re D, Wolf J, Diehl V.** Part I: Hodgkin's lymphoma--molecular biology of Hodgkin and Reed-Sternberg cells. Lancet Oncol 2004; 5 (1): 11-8.
- [15] **Re D, Kuppers R, Diehl V.** Molecular pathogenesis of Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2005; 23 6379-86.
- [16] **Jaffe ES.** The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2009; 1 523-31.

- [17] **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO).** Hodgkin-Lymphome. Leitlinie. 2012.
- [18] **Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd.** ADCETRIS (brentuximab vedotin): Responses to 2nd Day 180 Questions, Clinical: Major Objections and Other Concerns.
- [19] **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. *J Clin Oncol* 2012; 30 (18): 2183-9.
- [20] **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Allgemeine Methoden Version 4.0. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2011.
- [21] **Higgins JPT, Green S (editors).** Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, 5.1.0. The Cochrane Collaboration 2011.
- [22] **Müller H, Haverkamp H, Engert A.** Survival after progression of hodgkin's lymphoma (hl) following autologous stem cell transplantation (asct): a statistical report from the trial GHSG Trial Coordination Center (unveröffentlicht). Köln, Germany: University Hospital of Cologne; German Hodgkin Study Group (GHSG) 2012.
- [23] **Forero-Torres A, Fanale M, Advani R, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Kennedy DA, et al.** Brentuximab vedotin in transplant-naive patients with relapsed or refractory hodgkin lymphoma: analysis of two phase I studies. *Oncologist* 2012; 2012/08/03 (8): 1073-80.
- [24] **European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use.** Guideline on compassionate use of medicinal products, pursuant to article 83 of regulation (EC), No 726/2004. London: European Medicines Agency 2007.

Anhang

i. Datenextraktionsbogen der pivotalen Studie SG035-0003



**Indikation: rezidivierendes oder refraktäres
CD 30+ Hodgkin-Lymphom und Vortherapie
mit autologer Stammzelltransplantation**

**Datenextraktion und Bewertung der Studie
SG035-0003**

Nr.	Feld	Allgemeine Angaben
1	Quelle	Protocol SG035-0003; Phase II EudraCT Number: 2008-006034-10 <u>Studientitel:</u> A pivotal study of Brentuximabvedotin (SGN-35) in treatment of patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma (HL)
2	Studientyp	<p>Zuordnung zu einem der folgenden Studientypen (bitte ankreuzen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit nicht-randomisierter Vergleichsgruppe <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen aus früherer Zeit und / oder anderem Ort (z.B. historische Kontrollen) <input type="checkbox"/> Fall-Kontroll-Studie <input checked="" type="checkbox"/> Therapiestudie ohne (unabhängige) Vergleichsgruppe (inkl. „Vorher-Nachher-Studien“) <input type="checkbox"/> Fallserie <input type="checkbox"/> Fallbericht / Kasuistik (case report) <input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen (ggf. Beschreibung mittels Originaltext): <p>Details zum Studiendesign: Es handelt sich um eine einarmige, multizentrische, offene Phase II Studie, in der 1,8 mg/kg Brentuximabvedotin als intravenöse Infusion über eine Dauer von 30 Minuten an Tag 1 eines 21-Tage dauernden Zyklus verabreicht wurde. Eingeschlossen wurden Patienten, welche an einem rezidiviertem oder refraktärem CD 30+ Hodgkin-Lymphom erkrankt sind und eine ASCT erhalten haben und älter als 12 Jahre (US-Zentren) bzw. 18 Jahre (nicht-US-Zentren) sind.</p>
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	<p>Hier folgt eine formale Zuordnung zu den Evidenzstufen nach Verfahrensordnung (bitte ankreuzen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Ib: Randomisierte klinische Studien <input type="checkbox"/> IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien <input type="checkbox"/> III: Retrospektiv vergleichende Studien <input checked="" type="checkbox"/> IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien <input type="checkbox"/> V: Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. a.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Bericht von Expertenkomitees und Konsenskonferenzen.
4	Kontext	Sponsor: Der Studiensponsor war Seattle Genetics Inc.

	der Studie / Interessenkonflikte	
5	Indikation	rezidivierendes oder refraktäres CD 30+ Hodgkin-Lymphom und vorangehende autologe Stammzelltransplantation (ASCT)
6	Zielsetzung	<p><u>Primäre Zielsetzung:</u> "To determine the antitumor efficacy of single-agent brentuximab vedotin (1,8 mg/kg administered intravenously every 3 weeks) as measured by the overall objective response rate in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma following autologous stem cell transplant."</p> <p><u>Sekundäre Zielsetzung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • To assess duration of tumor control, including duration of response and progression-free survival • To assess survival • To assess the safety and tolerability of brentuximab • To assess the pharmacokinetics of brentuximab vedotin <p><u>zusätzliche Zielsetzung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • To assess disease-related symptoms • To explore the correlation of potential biomarkers with clinical outcomes
Methodik		
7	Ein- und Ausschlusskriterien	<p>Einschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patients with relapsed or refractory HL who have previously received ASCT. Patients must have received prior ASCT at least 12 weeks before the first dose of brentuximab vedotin and completed any prior treatment with radiation, chemotherapy, biologics, and/or other investigational agents at least 4 weeks prior to the first dose of brentuximab vedotin. Patients must have completed any prior immunotherapy (e.g., rituximab) or radioisotopic therapy at least 12 weeks prior to the first dose of brentuximab vedotin in the absence of clear disease progression. 2. Histologically-confirmed CD30-positive disease by central review; tissue from the most recent post-diagnostic biopsy of relapsed/refractory disease must be available for confirmation of CD30 expression via slides or tumor block. If such tissue is not available, a fresh biopsy must be obtained. 3. Age greater than or equal to 18 years. Patients of age greater than or equal to 12 years may be enrolled at US sites. 4. Fluorodeoxyglucose (FDG)-avid disease by PET and measurable disease of at least 1.5 cm by spiral CT, as assessed by the site radiologist. 5. At least ONE of the following as evidence of relapsed or refractory HL: <ul style="list-style-type: none"> • Histologically-documented CD30-positive HL from a biopsy obtained at least 4 weeks subsequent to the most recently delivered prior treatment with radiation, chemotherapy, biologics, immunotherapy and/or other investigational agents.

		<ul style="list-style-type: none"> • Interval tumor growth documented between two successive CT evaluations with the second evaluation occurring at least 4 weeks after delivery of any radiation, chemotherapy, biologics, immunotherapy and/or other investigational agents. • FDG-avidity by PET in a new tumor mass on CT that is unlikely to have an alternative explanation. • Recurrent FDG-avidity by PET in a previously identified FDG-avid tumor mass on CT that had become negative. • FDG-avid tumor mass by PET in conjunction with HL related symptoms (e.g., pruritus, B symptoms (fever, night sweats, or weight loss >10%)), after infectious causes have been excluded. <p>6. An Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 or 1.</p> <p>7. Patients or their legally authorized representative must provide written informed consent.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Previous treatment with brentuximab vedotin. 2. Previously received an allogeneic transplant. 3. Congestive heart failure, Class III or IV, by the New York Heart Association (NYHA) criteria. 4. History of another primary malignancy that has not been in remission for at least 3 years. 5. Known cerebral/meningeal disease. 6. Any active viral, bacterial, or fungal infection requiring treatment with antimicrobial therapy within 2 weeks prior to the first dose of brentuximab vedotin. 7. Current therapy with other systemic anti-neoplastic or investigational agents. 8. Therapy with corticosteroids at greater than or equal to 20 mg/day prednisone equivalent within 1 week prior to the first dose of brentuximab vedotin. 9. Women who are pregnant or lactating. 10. Patients with a known hypersensitivity to any excipient contained in the drug formulation. 11. Patients with dementia or an altered mental state that would preclude the understanding and rendering of informed consent.
8	Prüfinter- vention	Intervention: Brentuximabvedotin 1,8 mg/kg als 30 minütige intravenöse Infusion am Tag 1 eines jeden 21-Tage Zyklus, die ambulant durchgeführt wurde. Die minimale Zyklenzahl beträgt 8 Zyklen, die maximale Zyklenzahl 16 Zyklen.

		<p>Die verabreichte Dosis wird anhand des Gewichts des Patienten bei Baseline berechnet. Die Dosis wird angepasst für Patienten, die eine Gewichtsveränderung von $\geq 10\%$ während der Behandlung haben. Die Dosis für Patienten mit einem Körpergewicht $\geq 100\text{kg}$ wird auf Basis von 100 kg berechnet.</p> <p>Intraindividuelle Dosisanpassungen bis $1,2\text{ mg/kg}$ sind möglich je nach Art und Schwere der Toxizität. Trat während eines laufenden Zyklus eine Toxizität auf, die in Zusammenhang mit der Behandlung gesehen wurde, war eine Verschiebung des nachfolgenden Zyklus um bis zu 3 Wochen möglich. Dauerhafte Dosisverringerungen waren nicht erlaubt, falls erforderlich konnten diese nach Rücksprache zwischen Prüfarzt und Sponsor durchgeführt werden.</p>
9	Ver- gleichs- interventi- on(en)	Einarmige Studie, kein Vergleichsarm
10	Prüf- zentren	Multizentrische Studie in 25 klinischen Zentren: Italien, Frankreich, USA, Kanada
11	Randomi- sierung	Einarmige Studie, alle eingeschlossenen Patienten wurden mit Brentuximabvedotin in der vorgesehenen Dosierung von $1,8\text{ mg/kg}$ i.v. behandelt.
12	Conceal- ment („Maskier- ung“ der Randomi- sierung)	Entfällt, da offenes Studiendesign
13	Verblin- dung der Behand- lung	<p><i>Erfolgte eine Verblindung der Behandlung (bitte ankreuzen)?</i></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Nein, offene Behandlung</p> <p><input type="checkbox"/> Patienten verblindet</p> <p><input type="checkbox"/> Behandler verblindet</p> <p><input type="checkbox"/> Patienten und Behandler verblindet</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Auswerter verblindet¹</p> <p><input type="checkbox"/> Verblindung unklar</p> <p>¹ gilt für die Erhebung der Daten zu den Endpunkten Objective Response Rate (ORR), Duration of Response (DOR), Complete Remission Rate (CR) und Progression-free Survival (PFS) durch eine unabhängige Auswertungsstelle (Independent Review Facility, IRF)</p>
14	Beobach- tungs- dauer	

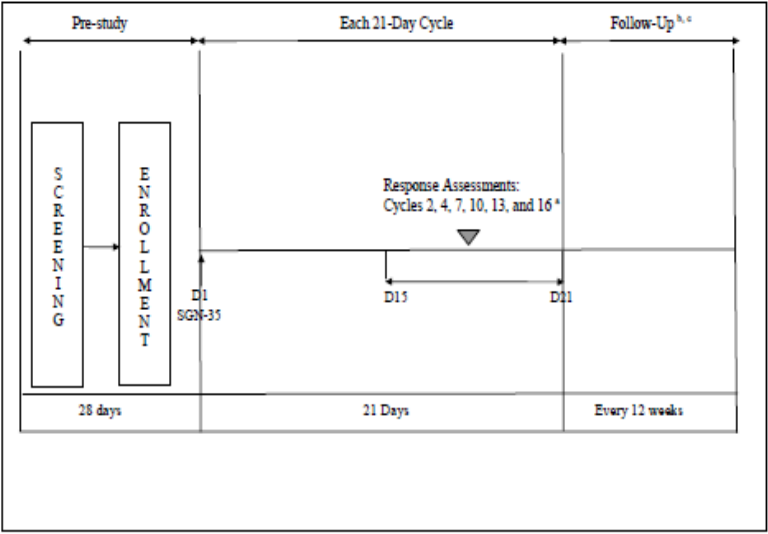
		 <p>a CT scans were to be done at Cycles 2, 4, 7, 10, 13, and 16. PET scans were to be done at Cycles 4 and 7. No additional PET scanning was required beyond Cycle 7 unless clinically indicated.</p> <p>b Included End of Treatment (EOT) assessment 30 ± 7 days after the last dose of brentuximab vedotin.</p> <p>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.</p> <p>Study Initiation Date: First patient enrolled: 18-Feb-2009</p> <p>Study Completion Date: Last patient last visit: 04-Aug-2010</p> <p>Nachbeobachtungsphase läuft</p>
15	Erhebung der primären Zielkriterien	<p>primäres Zielkriterium</p> <ul style="list-style-type: none"> Objektive Ansprechrates (Objective Response Rate ORR): <p>Die Objektive Ansprechrates entspricht dem Anteil der Patienten, die im Beobachtungszeitraum eine komplette Remission (CR) oder eine partielle Remission (PR) gemäß der Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson 2007) erreicht haben. Die ORR wird durch eine unabhängige Auswertungsstelle (IRF) ermittelt.</p> <p>Eingeschlossene Patienten, bei denen sich zu einem späteren Zeitpunkt das Hodgkin-Lymphom als Fehldiagnose herausstellte, wurden als Non-responder für die Ermittlung der ORR gewertet.</p> <p>Zudem wurde die maximale Tumorreduktion anhand der Summe der Querschnittsflächen der bis zu 6 größten Zielläsionen (SPD).</p>
16	Erhebung der sekundären Zielkriterien	<p>sekundäre Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> Anteil der kompletten Remission (CR) per IRF¹ Gesamtüberleben (OS) Ansprechdauer (DOR) per IRF¹ Progressionsfreies Überleben (PFS) per IRF¹

Table 2. Response Definitions for Clinical Trials

Response	Definition	Nodal Masses	Spleen, Liver	Bone Marrow
CR	Disappearance of all evidence of disease	(a) FDG-avid or PET positive prior to therapy; mass of any size permitted if PET negative (b) Variably FDG-avid or PET negative; regression to normal size on CT	Not palpable, nodules disappeared	Infiltrate cleared on repeat biopsy; if indeterminate by morphology, immunohistochemistry should be negative
PR	Regression of measurable disease and no new sites	$\geq 50\%$ decrease in SPD of up to 6 largest dominant masses; no increase in size of other nodes (a) FDG-avid or PET positive prior to therapy; one or more PET positive at previously involved site (b) Variably FDG-avid or PET negative; regression on CT	$\geq 50\%$ decrease in SPD of nodules (for single nodule in greatest transverse diameter); no increase in size of liver or spleen	Irrelevant if positive prior to therapy; cell type should be specified
SD	Failure to attain CR/PR or PD	(a) FDG-avid or PET positive prior to therapy; PET positive at prior sites of disease and no new sites on CT or PET (b) Variably FDG-avid or PET negative; no change in size of previous lesions on CT		
Relapsed disease or PD	Any new lesion or increase by $\geq 50\%$ of previously involved sites from nadir	Appearance of a new lesion(s) > 1.5 cm in any axis, $\geq 50\%$ increase in SPD of more than one node, or $\geq 50\%$ increase in longest diameter of a previously identified node > 1 cm in short axis Lesions PET positive if FDG-avid lymphoma or PET positive prior to therapy	$> 50\%$ increase from nadir in the SPD of any previous lesions	New or recurrent involvement

Abbreviations: CR, complete remission; FDG, [18 F]fluorodeoxyglucose; PET, positron emission tomography; CT, computed tomography; PR, partial remission; SPD, sum of the product of the diameters; SD, stable disease; PD, progressive disease.

explorative Zielkriterien:

- Ereignisfreies Überleben (EFS)
- Rückgangsrate B-Symptomatik

Weitere explorative Analysen, die weder im Datenextraktionsbogen dargestellt noch in der vorliegenden Bewertung berücksichtigt wurden (Studienbericht S. 38):

- *The ORR per investigator and its two-sided 95% exact confidence interval was to be calculated. The difference in objective responses between assessments by IRF and investigator was to be tabulated.*
- *SPD assessments per investigator were to be derived and graphically displayed.*
- *The CR rate per investigator and its two-sided 95% exact confidence interval was to be calculated. The difference in CRs between assessments by IRF and investigator was to be tabulated.*
- *The duration of response per investigator was to be calculated using Kaplan-Meier methodology.*
- *The time to objective response was to be calculated using Kaplan-Meier analysis.*
- *The time to CR was also to be calculated for the subset of patients who achieved CR.*
- *PFS per investigator was to be calculated using Kaplan-Meier methodology.*
- *PFS from the most recent post-ASCT treatment versus PFS as determined by the investigator from the current study were to be compared via Kaplan-Meier plots. Additional comparisons to historical control data may also have been presented.*

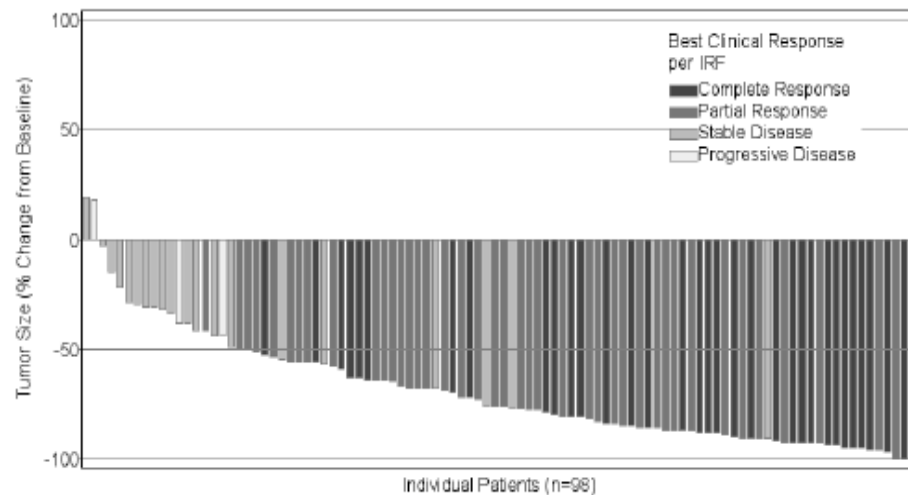
¹ Ermittlung durch unabhängige Auswertungsstelle (IRF)

17	Anzahl der einzuschließenden Patienten pro Gruppe	<p>Fallzahl- / Powerberechnung durchgeführt?</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ja¹</p> <p><input type="checkbox"/> nein</p> <p><input type="checkbox"/> keine Angabe</p> <p>¹ <i>Approximately 100 patients were to be enrolled in this study. With a sample size of 100, observing 29 (29%) objective responses (CR or PR) would allow us to state with 95% confidence (two-sided) that the true ORR is greater than 20%. Assuming the true ORR is 35%, the study would have approximately 90% power.</i></p>
18	Statistische Auswertung	<p>Angaben zur statistischen Auswertung:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ITT-Analyse¹</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> per-Protokoll-Analyse (zusätzlich, hier im Bogen <u>nicht</u> dargestellt)²</p> <p><input type="checkbox"/> direkter Vergleich der Behandlungsgruppen</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Umgang mit fehlenden Daten (missings) beschrieben³</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> präspezifizierte Subgruppenanalysen⁴</p> <p><input type="checkbox"/> Interaktionstests</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> vorgesehene statistische Auswertung hinreichend beschrieben⁵</p> <p><i>The two-sided 95% exact confidence interval using the F distribution method given in (Collett 1991) was to be calculated for the rates (e.g. ORR, CR rate and B symptom resolution rate).</i></p> <p>¹ <i>Die intent-to-treat (ITT) Population war definiert als: Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten. Diese Population war Grundlage für alle Analysen der Wirksamkeitsendpunkte (primär, sekundär und explorative Analysen).</i></p> <p>² <i>Die per-protocol (PP) Population war definiert als: Alle eingeschlossenen Patienten, die mind. ein Zyklus Brentuximabvedotin erhalten haben, eine messbare Erkrankung zu Baseline hatten, den korrekten histologischen Tumortyp aufwiesen (Hodgkin-Lymphom) und bei denen keine schwerwiegenden Protokollverstöße zu verzeichnen waren, die sich potenziell auf die Bestimmung der Tumorresponse hätten auswirken können.</i></p> <p>³ <i>Missing data: With the exception of time-related endpoints, no imputation was to be conducted for missing data unless otherwise specified in the SAP. For time-related endpoints, e.g., duration of response, OS, and PFS, etc., patients who had no specified event were to be censored at the time of the last valid assessment of the endpoint(s). Patients who did not have at least one post-baseline response assessment were to be counted as non-responders.</i></p> <p>⁴ <i>Subgruppenanalysen hatten lediglich explorativen Charakter: "As exploratory analyses, subgroup analyses may be conducted for selected endpoints. The following variables may be used as subgroups:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Age (12-17 years, 18-65 years, >65 years old) • Sex (Male, Female) • Categorized weight at baseline (≤100 and >100 kg)

		<ul style="list-style-type: none"> • Prior cancer-related radiotherapy (Yes, No) • ECOG performance status at baseline (0, 1) • Baseline B symptoms (present, absent) • Number of treatments prior to ASCT (≤ 2, > 2) • Number of treatments post ASCT ($= 0$, ≥ 1) • Categorized time from ASCT to relapse post-ASCT (≤ 1, > 1 year)” <p>⁵ The trial is not designed to allow for early stopping for futility or favorable efficacy results. The database cutoff date for the primary analysis is the date of the last end of treatment visit (EOT) that occurs during the study. Database lock may take place up to 4 months following the cutoff date. Subsequent cutoff dates may be defined and corresponding database locks may occur to allow for more precise estimates of time-to-event endpoints.</p>																																						
		Ergebnisse																																						
19	Patientencharakteristika und -fluss	<p>Patientencharakteristika und Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Charakteristika der Behandlungsgruppen dargestellt</p> <p><input type="checkbox"/> relevante Unterschiede zwischen den Gruppen beschrieben</p> <p>Wesentliche allgemeine Patientencharakteristika</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Brenuximabvedotin (N = 102)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alter</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Median (min-max)</td> <td>31 (15-77)</td> </tr> <tr> <td>Mittelwert (SD)</td> <td>34,1 (12,2)</td> </tr> <tr> <td>Geschlecht</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Männer, n (%)</td> <td>48 (47)</td> </tr> <tr> <td>Frauen, n (%)</td> <td>54 (53)</td> </tr> <tr> <td>Diagnose</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Hodgkin-Lymphom n (%)</td> <td>102 (100)</td> </tr> <tr> <td>Krankheitsstadium</td> <td></td> </tr> <tr> <td>I n (%)</td> <td>4 (4)</td> </tr> <tr> <td>II n (%)</td> <td>47 (46)</td> </tr> <tr> <td>III n (%)</td> <td>27 (26)</td> </tr> <tr> <td>IV n (%)</td> <td>20 (20)</td> </tr> <tr> <td>Unbekannt n (%)</td> <td>4 (4)</td> </tr> <tr> <td>ECOG Performance Status, n (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>42 (41)</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>60 (59)</td> </tr> <tr> <td>Ethnizität n (%)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Brenuximabvedotin (N = 102)	Alter		Median (min-max)	31 (15-77)	Mittelwert (SD)	34,1 (12,2)	Geschlecht		Männer, n (%)	48 (47)	Frauen, n (%)	54 (53)	Diagnose		Hodgkin-Lymphom n (%)	102 (100)	Krankheitsstadium		I n (%)	4 (4)	II n (%)	47 (46)	III n (%)	27 (26)	IV n (%)	20 (20)	Unbekannt n (%)	4 (4)	ECOG Performance Status, n (%)		0	42 (41)	1	60 (59)	Ethnizität n (%)	
	Brenuximabvedotin (N = 102)																																							
Alter																																								
Median (min-max)	31 (15-77)																																							
Mittelwert (SD)	34,1 (12,2)																																							
Geschlecht																																								
Männer, n (%)	48 (47)																																							
Frauen, n (%)	54 (53)																																							
Diagnose																																								
Hodgkin-Lymphom n (%)	102 (100)																																							
Krankheitsstadium																																								
I n (%)	4 (4)																																							
II n (%)	47 (46)																																							
III n (%)	27 (26)																																							
IV n (%)	20 (20)																																							
Unbekannt n (%)	4 (4)																																							
ECOG Performance Status, n (%)																																								
0	42 (41)																																							
1	60 (59)																																							
Ethnizität n (%)																																								

			<table border="1"> <tr> <td>Asiatisch</td> <td>7 (7)</td> </tr> <tr> <td>Schwarz</td> <td>5 (5)</td> </tr> <tr> <td>Kaukasier</td> <td>89 (87)</td> </tr> <tr> <td>andere</td> <td>1 (1)</td> </tr> <tr> <td>Patienten mit primär refraktärer Erkrankung n (%)</td> <td>72 (71)</td> </tr> <tr> <td>B-Symptomatik zu Baseline n (%)</td> <td>35 (34)</td> </tr> <tr> <td>Knochenmarkinfiltration zu Baseline n (%)</td> <td>8 (8)</td> </tr> </table>	Asiatisch	7 (7)	Schwarz	5 (5)	Kaukasier	89 (87)	andere	1 (1)	Patienten mit primär refraktärer Erkrankung n (%)	72 (71)	B-Symptomatik zu Baseline n (%)	35 (34)	Knochenmarkinfiltration zu Baseline n (%)	8 (8)	
Asiatisch	7 (7)																	
Schwarz	5 (5)																	
Kaukasier	89 (87)																	
andere	1 (1)																	
Patienten mit primär refraktärer Erkrankung n (%)	72 (71)																	
B-Symptomatik zu Baseline n (%)	35 (34)																	
Knochenmarkinfiltration zu Baseline n (%)	8 (8)																	
		<p><i>The study population was generally balanced with regard to gender (female = 53%) and was primarily white (87%). The median age was 31 years (range 15 to 77). The majority of patients (98 of 102; 96%) were between 18 and 64 years of age; 3 patients were older than 65 years and 1 patient was 15 years old. Patients entering the study were generally ambulatory and able to perform normal activities without assistance as indicated by an ECOG performance status of 0 (41%) or 1 (59%). Baseline ECG assessments were normal for 59% of patients and abnormal for the remaining 41%. Abnormal ECG assessments at baseline were not sufficiently clinically relevant to have interfered with the evaluation of safety or efficacy, per Exclusion Criterion 4.</i></p> <p>Patientenfluss und Studienausscheider ('drop outs'):</p> <ul style="list-style-type: none"> X Studienausscheider (nach Randomisierung) dokumentiert bzw. plausibel beschrieben¹ X Umgang mit Studienausscheidern in der Analyse begründet¹ <input type="checkbox"/> bei fehlender ITT-Analyse: Hinweise auf systematische und relevante Unterschiede zwischen den Studienausscheidern und den gemäß Studienprotokoll behandelten Patienten <p>¹ <i>All 102 patients enrolled on the study received at least one dose of brentuximab vedotin. All patients are off treatment and 85 patients remain in long-term follow up for assessment of time-to-event endpoints. Eighteen patients completed 16 cycles of treatment, the maximum number of cycles permitted in the study. Patients who completed fewer than 16 cycles discontinued treatment due to disease progression (45 patients), an adverse event (20 patients), investigator decision (12 patients), or patient decision (7 patients). Seven patients received an allogeneic stem cell transplant as their first therapy subsequent to treatment with brentuximab vedotin. A total of 17 patients are no longer in active follow up; of these, 13 patients have died; an additional 2 patients had progressive disease and decided not to return for follow-up visits (reason for study discontinuation is listed as "other" for these 2 patients); 1 patient withdrew consent for additional follow-up assessments, and 1 patient was lost to follow up.</i></p> <p><i>With the exception of time-related endpoints, no imputation was to be conducted for missing data unless otherwise specified in the SAP. For time-</i></p>																

		<p><i>related endpoints, e.g., duration of response, OS, and PFS, etc., patients who had no specified event were to be censored at the time of the last valid assessment of the endpoint(s). Patients who did not have at least one post-baseline response assessment were to be counted as non-responders.</i></p>																								
20	Ergebnisse	<p>Darstellung der Ergebnisse (primäre Zielkriterien) mit Angabe von Konfidenzintervallen (basierend auf der ITT-Population):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Objektive Ansprechrate (ORR)</u> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black;"></th> <th style="border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; text-align: right;">All Patients (N=102)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Best Clinical Response, n (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Complete Remission (CR)</td> <td style="text-align: right;">35 (34)</td> </tr> <tr> <td> Partial Remission (PR)</td> <td style="text-align: right;">41 (40)</td> </tr> <tr> <td> Stable Disease (SD)</td> <td style="text-align: right;">22 (22)</td> </tr> <tr> <td> Progressive disease (PD)</td> <td style="text-align: right;">3 (3)</td> </tr> <tr> <td> Not Evaluable (NE)</td> <td style="text-align: right;">1 (1)</td> </tr> <tr> <td>Objective response rate (CR + PR), n (%)</td> <td style="text-align: right;">76 (75)</td> </tr> <tr> <td>Disease Control Rate (CR + PR + SD), n (%)</td> <td style="text-align: right;">98 (96)</td> </tr> <tr> <td>95% CI^a for Objective Response</td> <td style="text-align: right;">64.9, 82.6</td> </tr> <tr> <td>95% CI^a for Complete Remission</td> <td style="text-align: right;">25.2, 44.4</td> </tr> <tr> <td>95% CI^a for Disease Control</td> <td style="text-align: right;">90.3, 98.9</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Best response (according to Cheson 2007) prior to start of any new antitumor treatment (inclusive of stem cell transplant) up through EOT. a Two-sided 95% exact confidence interval, computed using the F distribution method given in Collett 1991</small></p> <p><i>In the ITT set of 102 patients, best clinical response per IRF was CR for 35 patients (34%), PR for 41 patients (40%), SD for 22 patients (22%), and PD for 3 patients (3%). One patient received only 1 dose of brentuximab vedotin and was not evaluable for response; this patient discontinued from the study because of disease progression before any postbaseline response assessments were performed.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Größe der Zielläsionen</u> 		All Patients (N=102)	Best Clinical Response, n (%)		Complete Remission (CR)	35 (34)	Partial Remission (PR)	41 (40)	Stable Disease (SD)	22 (22)	Progressive disease (PD)	3 (3)	Not Evaluable (NE)	1 (1)	Objective response rate (CR + PR), n (%)	76 (75)	Disease Control Rate (CR + PR + SD), n (%)	98 (96)	95% CI ^a for Objective Response	64.9, 82.6	95% CI ^a for Complete Remission	25.2, 44.4	95% CI ^a for Disease Control	90.3, 98.9
	All Patients (N=102)																									
Best Clinical Response, n (%)																										
Complete Remission (CR)	35 (34)																									
Partial Remission (PR)	41 (40)																									
Stable Disease (SD)	22 (22)																									
Progressive disease (PD)	3 (3)																									
Not Evaluable (NE)	1 (1)																									
Objective response rate (CR + PR), n (%)	76 (75)																									
Disease Control Rate (CR + PR + SD), n (%)	98 (96)																									
95% CI ^a for Objective Response	64.9, 82.6																									
95% CI ^a for Complete Remission	25.2, 44.4																									
95% CI ^a for Disease Control	90.3, 98.9																									



Tumor size reductions were observed in 96 of 102 patients (94%). The median maximum percent reduction from baseline in SPD per IRF was 76% (range, 100% reduction to 19% growth).

Darstellung der Ergebnisse (sekundäre Hauptzielkriterien) mit Angabe von Konfidenzintervallen (basierend auf der ITT-Population):

- **Ansprechdauer (DOR):**

	All Patients (N=102)
Number of patients with objective response	76
Number of patients with subsequent PD or death	42
Duration of objective response (weeks)	
n	76
Median	29.0
95% CI ^a	15.9, 52.1
25th-75th Percentile	14.4, -
Min, Max	0.3+, 61.4+

Note: Duration of response is calculated from the earliest occurrence of either CR or PR.

^a Computed using the method of Brookmeyer and Crowley

Of the 76 patients who had an objective response per IRF, 42 patients have subsequently had disease progression per IRF or died. The median duration of objective response per IRF by Kaplan-Meier analysis was 29.0 weeks [95% CI (15.9, 52.1)] (range 0.3+ to 61.4+).

- **Dauer des Ansprechens bei Patienten, die eine komplette Remission (CR) erreicht haben:**

Of the 35 patients who had a CR per IRF, 12 have subsequently had disease progression per IRF or died (Table 11-7). The median duration of response in patients with a best response of CR per IRF by Kaplan-Meier analysis has not been reached [95% CI (38.4 weeks, -)]; the current duration of response ranges from 0.3+ to 61.4+ weeks. The median duration of response for

patients who achieved a CR was 20.5 months (95% CI, 10.8 months to not estimable; March 2011).

Table 11-7: Duration of response for patients with CR per IRF

	All Patients (N=102)
Number of patients with CR	35
Number of patients with subsequent PD or death	12
Duration of response (weeks)	
n	35
Median	-
95% CI ^a	38.4, -
25th-75th Percentile	36.1, -
Min, Max	0.3+, 61.4+

Note: Duration of response is calculated from the earliest occurrence of either CR or PR.

^a Computed using the method of Brookmeyer and Crowley

As of the 01 August 2011 data cutoff date, the following efficacy values were reported:

- The median duration of response in patients with CR has not been reached [95% CI (10.8, -)]; the current duration of response ranges from 1.4 to 26.1+ months.

- **Anteil der kompletten Remissionen (CR):**

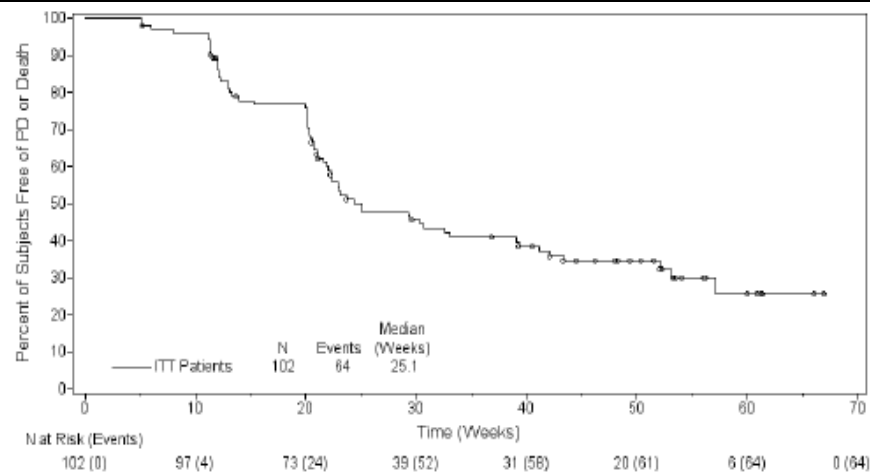
In the ITT analysis set of 102 patients, 35 patients had a best clinical response of CR per IRF; equivalent to a CR rate of 34% [95% CI (25.2, 44.4)]

- **Progressionsfreies Überleben (PFS):**

	All Patients (N=102)
Number of patients with PD or death, n (%)	64 (63)
Estimated progression-free rate ^a at:	
3 months (95% C.I.)	81% (73%, 89%)
6 months (95% C.I.)	48% (38%, 58%)
9 months (95% C.I.)	41% (31%, 51%)
12 months (95% C.I.)	32% (22%, 43%)
15 months (95% C.I.)	26% (14%, 37%)
18 months (95% C.I.)	26% (14%, 37%)
21 months (95% C.I.)	26% (14%, 37%)
24 months (95% C.I.)	26% (14%, 37%)
Progression-free survival (weeks)	
n	102
Median	25.1
95% CI ^b	21.9, 39.1
25th-75th Percentile	20.1, -
Min, Max	5.1, 67+

^a As estimated using Kaplan-Meier methods.

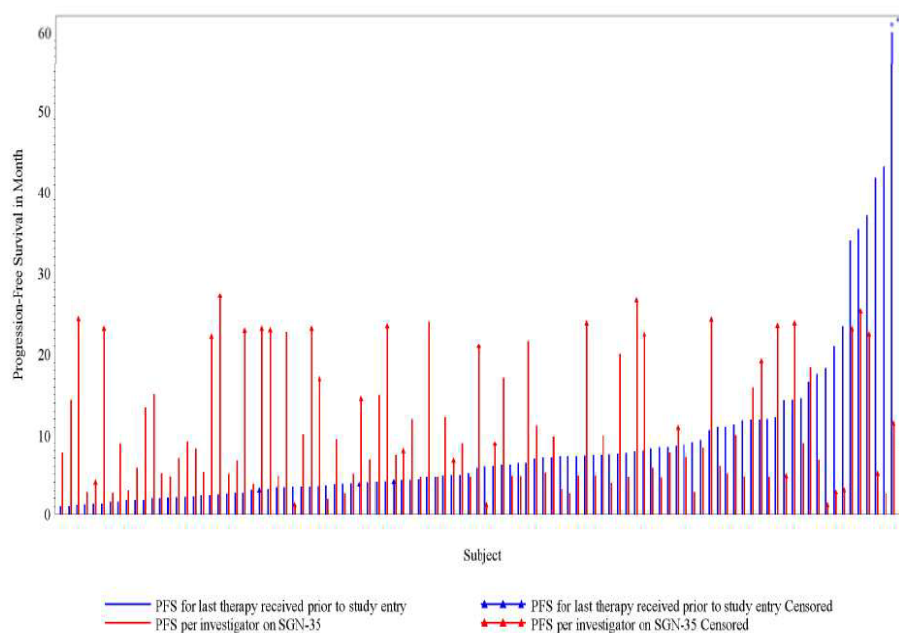
^b Computed using the method of Brookmeyer and Crowley



Symbols on the plot indicate censored patients.

Of the 102 patients in the ITT set, 64 (63%) have either had disease progression per IRF or died. By Kaplan-Meier analysis, the estimated median PFS per IRF was 25.1 weeks [95% CI (21.9, 39.1 weeks)] (range, 5.1 to 67+ weeks).

- **PFS nach Behandlung mit Brentuximabvedotin im Vergleich zu PFS nach der letzten systemischen Antitumorthherapie:**



This waterfall plot shows that brentuximab-vedotin induces an equal to longer PFS as compared to the last chemotherapy in 59% (60/102) of the HL patients.

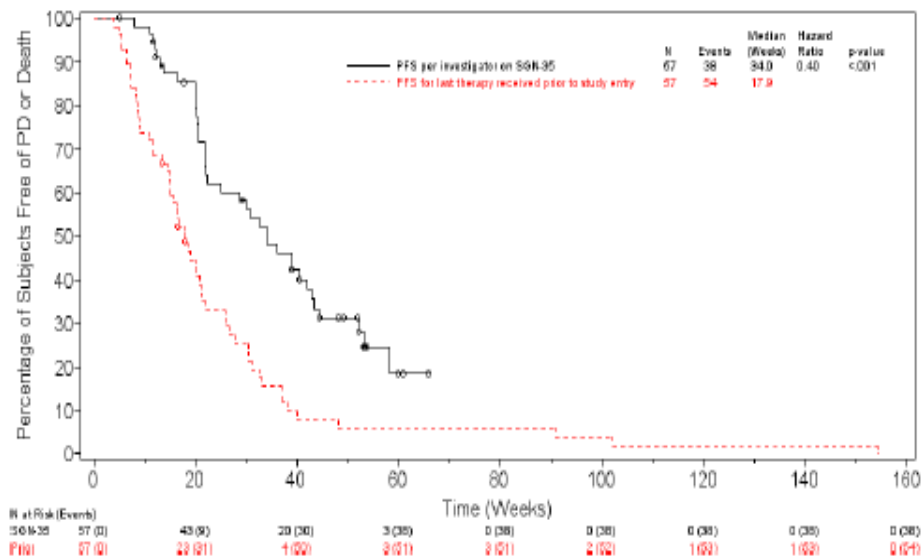
- **PFS nach Behandlung mit Brentuximabvedotin im Vergleich zu PFS nach der letzten systemischen Antitumorthherapie nach ASCT**

	Last therapy prior to study entry	
	(N=57) n (%)	Brentuximab vedotin ^c (N=57) n (%)
Number of patients with subsequent event ^a n (%)	54 (95)	38 (67)
Progression-free survival (weeks)		
n	57	57
Median	17.9	34.0
95% CI ^b	14.9, 21.1	22.1, 43.0
25 th -75 th Percentile	9.3, 30.4	20.7, 53.1
Min, Max	4.1, 154.3	5.3+, 66.1+

Inpatient comparison of brentuximab vedotin PFS per investigator and PFS for the last post-ASCT therapy prior to study entry as assessed by the treating physician.

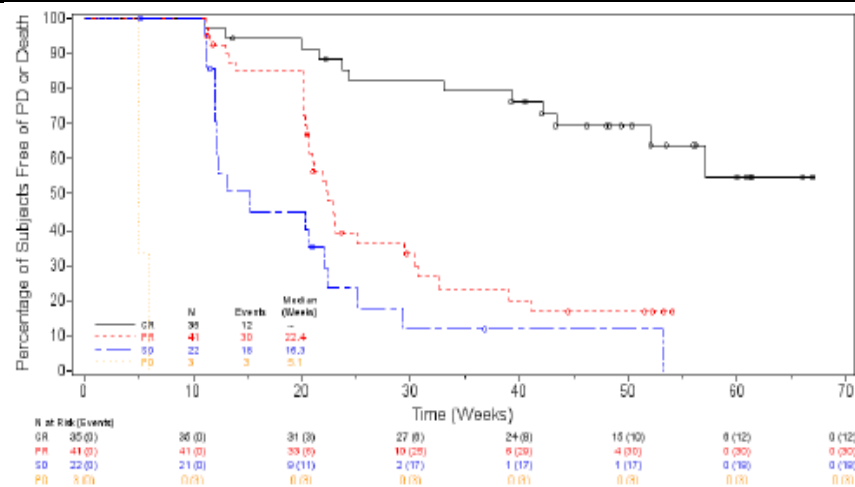
- a PD is the only eligible event for the last therapy prior to study entry. For brentuximab vedotin, eligible events are PD or death.
- b Computed using the method of Brookmeyer and Crowley
- c PFS per investigator

For the 57 patients who received a systemic therapy after autologous stem cell transplant, the median PFS with brentuximab vedotin per investigator assessment was 34.0 weeks [95% CI (22.1, 43.0)] versus 17.9 weeks [95% CI (14.9, 21.1)] with the most recent post-autologous stem cell transplant systemic therapy.



Symbols on the plot indicate censored patients

- Ad Hoc Auswertung: PFS in Abhängigkeit vom Ansprechen



Symbols on the plot indicate censored patients.

PFS per IRF was analysed per type of response. PFS positively with response to brentuximab-vedotin as defined by CR, PR, SD and PD.

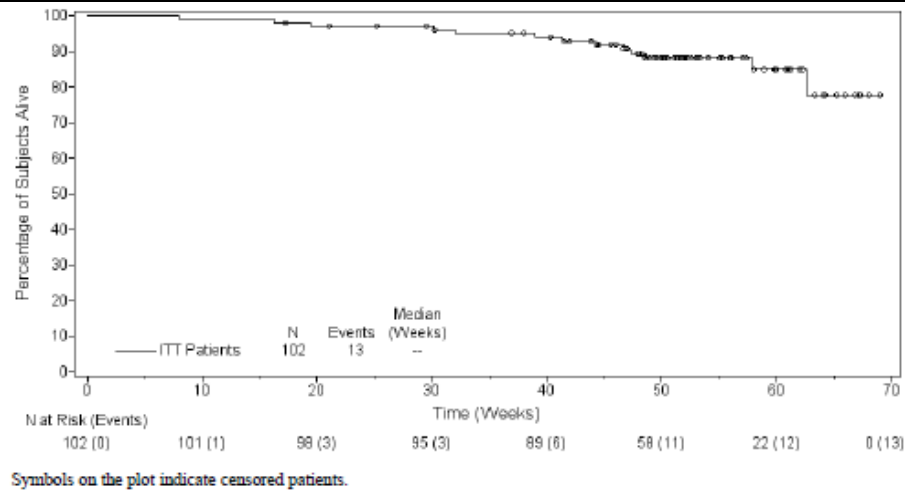
The median PFS in the group of patients who had a best response of CR has not yet been reached. By comparison, the median PFS for patients who had a best response of PR per IRF was 22.4 weeks. The median PFS for patients who had SD per IRF was 15.3 weeks.

- **Gesamtüberleben (OS):**

	All Patients (N=102)
Number of patients with death	13 (13)
Estimated overall survival rate ^a at:	
3 months (95% C.I.)	99% (97%, 100%)
6 months (95% C.I.)	97% (94%, 100%)
9 months (95% C.I.)	94% (89%, 99%)
12 months (95% C.I.)	88% (81%, 95%)
15 months (95% C.I.)	78% (62%, 93%)
18 months (95% C.I.)	78% (62%, 93%)
21 months (95% C.I.)	78% (62%, 93%)
24 months (95% C.I.)	78% (62%, 93%)
Overall survival (weeks)	
n	102
Median	-
95% CI ^b	-,-
25 th -75 th Percentile	-,-
Min, Max	8, 69.1+

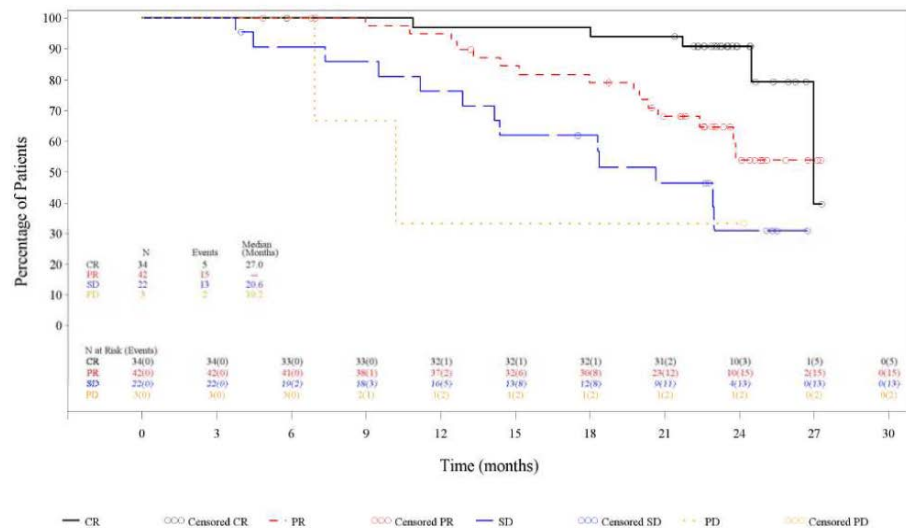
^a As estimated using Kaplan-Meier methods.

^b Computed using the method of Brookmeyer and Crowley



At the time of database lock, 13 patients (13%) had died. The median overall survival by Kaplan-Meier analysis has not yet been reached; the current range is 8 to 69.1+ weeks). As of the 01 August 2011 data cutoff date, the following efficacy values were reported: 36 of 102 patients were known to have died. The median overall survival (OS) by Kaplan-Meier analysis is 27.0 months [95% CI (23.9, – months)]. At the time of the last analysis (2 April 2012), 40 of 102 patients were known to have died. The median overall survival (OS) by Kaplan-Meier analysis has not been reached [95% CI (27, – months)].

○ **Ad Hoc Auswertung: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Ansprechen**



Estimated OS per IRF was analysed per type of response. OS correlated positively with response to brentuximab-vedotin as defined by CR, PR, SD and PD.

		<p>Darstellung der Ergebnisse (explorative Zielkriterien) mit Angabe von Konfidenzintervallen (basierend auf der ITT-Population):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Eventfreies Überleben (EFS):</u> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black;"></th> <th style="border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black;">All Patients (N=102)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="border-bottom: 1px solid black;">Number of patients with PD or discontinuation of treatment</td> <td style="border-bottom: 1px solid black;">81 (79)</td> </tr> <tr> <td>Estimated event-free rate^a at:</td> <td></td> </tr> <tr> <td>3 months (95% C.I.)</td> <td>87% (81%, 94%)</td> </tr> <tr> <td>6 months (95% C.I.)</td> <td>53% (43%, 63%)</td> </tr> <tr> <td>9 months (95% C.I.)</td> <td>37% (28%, 47%)</td> </tr> <tr> <td>12 months (95% C.I.)</td> <td>20% (12%, 28%)</td> </tr> <tr> <td>15 months (95% C.I.)</td> <td>17% (8%, 26%)</td> </tr> <tr> <td>18 months (95% C.I.)</td> <td>17% (8%, 26%)</td> </tr> <tr> <td>21 months (95% C.I.)</td> <td>17% (8%, 26%)</td> </tr> <tr> <td>24 months (95% C.I.)</td> <td>17% (8%, 26%)</td> </tr> <tr> <td>Event-free survival (Weeks)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>n</td> <td>102</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>29.0</td> </tr> <tr> <td>95% CI^b</td> <td>23.9, 38.3</td> </tr> <tr> <td>25th-75th Percentile</td> <td>20.1, 45.1</td> </tr> <tr> <td>Min, Max</td> <td>0.1, 61.3+</td> </tr> </tbody> </table> <p style="font-size: small;">Event Free Survival is defined as the time from start of study treatment to any treatment failure including disease progression, or discontinuation of treatment for any reason</p> <p style="font-size: x-small;">a As estimated using Kaplan-Meier methods. b Computed using the method of Brookmeyer and Crowley</p> <p><i>Event-free survival is defined as the time from start of study treatment to any treatment failure including toxicity, patient preference, initiation of a new treatment other than stem cell transplant without documented progression, disease progression, or death. Disease progression was based on the response assessment per investigator for this endpoint. At the time of database lock, 81 patients (79%) have had disease progression or have discontinued treatment. The median event-free survival by Kaplan-Meier analysis was 29.0 weeks [95% CI (23.9, 38.3)] (range, 0.1 to 61.3+). The estimated event-free survival rate at 12 months was 20% [95% CI (12, 28%)]</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Rückgangsrate B-Symptomatik:</u> <p><i>A total of 35 patients had B symptoms at baseline. Of these, 27 patients (77%) [95% CI (59.9, 89.6)] experienced resolution of all B symptoms at some time after initiation of brentuximab vedotin treatment.</i></p> <p><i>Of the 35 patients with B symptoms at baseline, 33 (94%) achieved a best response of SD or better per IRF. The other 2 patients had PD.</i></p> <p><i>B symptom resolution compared with best response was as follows:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>B symptoms resolved in 10 of 10 patients (100%) who had baseline B symptoms and achieved a best response of CR per IRF</i> • <i>B symptoms resolved in 12 of 16 patients (75%) who had baseline B symptoms and achieved a best response PR per IRF</i> • <i>B symptoms resolved in 5 of 7 patients (71%) who had baseline B symptoms and achieved a best response SD per IRF</i> • <i>No B symptom resolution was observed in the 2 patients who had a best</i> 		All Patients (N=102)	Number of patients with PD or discontinuation of treatment	81 (79)	Estimated event-free rate ^a at:		3 months (95% C.I.)	87% (81%, 94%)	6 months (95% C.I.)	53% (43%, 63%)	9 months (95% C.I.)	37% (28%, 47%)	12 months (95% C.I.)	20% (12%, 28%)	15 months (95% C.I.)	17% (8%, 26%)	18 months (95% C.I.)	17% (8%, 26%)	21 months (95% C.I.)	17% (8%, 26%)	24 months (95% C.I.)	17% (8%, 26%)	Event-free survival (Weeks)		n	102	Median	29.0	95% CI ^b	23.9, 38.3	25 th -75 th Percentile	20.1, 45.1	Min, Max	0.1, 61.3+
	All Patients (N=102)																																			
Number of patients with PD or discontinuation of treatment	81 (79)																																			
Estimated event-free rate ^a at:																																				
3 months (95% C.I.)	87% (81%, 94%)																																			
6 months (95% C.I.)	53% (43%, 63%)																																			
9 months (95% C.I.)	37% (28%, 47%)																																			
12 months (95% C.I.)	20% (12%, 28%)																																			
15 months (95% C.I.)	17% (8%, 26%)																																			
18 months (95% C.I.)	17% (8%, 26%)																																			
21 months (95% C.I.)	17% (8%, 26%)																																			
24 months (95% C.I.)	17% (8%, 26%)																																			
Event-free survival (Weeks)																																				
n	102																																			
Median	29.0																																			
95% CI ^b	23.9, 38.3																																			
25 th -75 th Percentile	20.1, 45.1																																			
Min, Max	0.1, 61.3+																																			

		<p><i>response of PD per IRF</i></p> <p><i>Taken together, these data show that B symptom resolution was experienced by a high proportion of patients who achieved an objective response, as well as by those who had stable disease.</i></p> <p><u>Ergebnisse der Subgruppenanalysen:</u></p> <p><i>Subgruppenanalysen hatten lediglich explorativen Charakter, Effektmodifikationen wurden nicht statistisch analysiert. “As exploratory analyses, subgroup analyses may be conducted for selected endpoints. The following variables may be used as subgroups:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Age (12-17 years, 18-65 years, >65 years old)</i> • <i>Sex (Male, Female)</i> • <i>Categorized weight at baseline(≤100 and >100 kg)</i> • <i>Prior cancer-related radiotherapy (Yes, No)</i> • <i>ECOG performance status at baseline (0, 1)</i> • <i>Baseline B symptoms (present, absent)</i> • <i>Number of treatments prior to ASCT (≤2, >2)</i> • <i>Number of treatments post ASCT (=0, ≥1)</i> • <i>Categorized time from ASCT to relapse post-ASCT (≤1, >1 year)”</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Alter</u> <i>A subgroup analysis was performed in the following age groups: 12–17 years (n=1), 18–64 years (n=98), and ≥65 years (n=3). The single patient in the 12–17 years age category achieved an objective response per IRF (best response of CR) as did 2 of the 3 patients in the ≥65 years age category (1 CR, 1 PR and 1 SD).</i> ○ <u>Geschlecht:</u> <i>The study population was generally balanced with regard to gender (female = 53%). The ORR for males was slightly lower than that assessed for females (69% and 80% for males versus females, respectively), although the confidence intervals overlap indicating that this difference is not meaningful. Similarly, the CR rate was slightly lower for males (31% and 37% for males versus females, respectively). Potential differences were seen between males and females for B symptom resolution. The B symptom resolution rate appeared to be higher in females (94%; 17 of 18 patients with baseline B symptoms) compared with males (59%; 10 of 17 patients with baseline B symptoms).</i> ○ <u>ECOG-Status zu Baseline</u> <i>Slightly more than half of the patients enrolled on this study had a baseline ECOG performance status of 1 (n=60); the remaining patients (n=42) had a baseline ECOG performance status of 0. As expected, the ORR for patients who had a better performance status was slightly</i>
--	--	---

		<p>higher (83% for patients with an ECOG of 0 versus 68% for patients with an ECOG of 1), as was the CR rate (48% versus 25%).</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Knochenmarkinfiltration zu Baseline</u> <p>The best clinical response for the 8 patients who had lymphoma bone marrow involvement at baseline was compared with that for patients who did not have lymphoma bone marrow involvement at baseline (n=94). The ORR for patients who had bone marrow involvement at baseline was 50%. None of the 8 patients had a CR; 4 had PR and 4 had SD. The ORR in this subgroup of patients was notably lower than the ORR for the patients who did not have bone marrow involvement at baseline (77%). However, the small number of patients who had bone marrow involvement does not allow any definitive conclusions to be drawn.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>B-Symptomatik zu Baseline</u> <p>No notable differences were observed based on analysis of patients who had B symptoms at baseline (n=35) versus patients who did not have B symptoms at baseline (n=67). Efficacy analyses by baseline B symptoms are presented for best clinical response, time to objective response, time to CR, PFS, SPD reduction, OS, and EFS.</p>
21	Unerwünschte Therapiewirkungen	<p><u>Analyse der unerwünschten Ereignisse auf Basis des Safety-analysis-Sets</u> (alle eingeschlossenen Patienten, bei denen mindestens eine Dosis Brentuximab-vedotin appliziert wurde):</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Erhoben wurden folgende Sicherheitsaspekte: <ul style="list-style-type: none"> ○ Unerwünschte Ereignisse ○ Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Schweregrad ≥ 3 ○ Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ○ Unerwünschte Ereignisse die zu einem Therapieabbruch führten ○ Nebenwirkungen von besonderem Interesse <p><u>Allgemein:</u></p> <p>Of 102 patients in the safety evaluable set, 100 (98%) experienced at least one treatment-emergent adverse event. A total of 41 patients (40%) had a most severe event of Grade 3, 14 patients (14%) had a most severe event of Grade 4, and 1 patient had a Grade 5 (fatal) event.</p>

	All Patients N=102 n (%)
Total number of unique adverse event terms ^{a,d}	295
Total number of unique serious adverse event terms ^{c,d}	37
Any adverse event, n (%) ^a	100 (98)
Maximum severity of adverse event, n (%) ^a	
Grade 1	11 (11)
Grade 2	33 (32)
Grade 3	41 (40)
Grade 4	14 (14)
Grade 5	1 (1)
≥Grade 3	56 (55)
Treatment-related adverse event, n (%) ^b	94 (92)
Any serious adverse event, n (%) ^c	25 (25)
Any treatment-related serious adverse event, n (%) ^c	14 (14)
Discontinued treatment due to an adverse event, n (%) ^c	20 (20)
Median number of unique adverse event terms ^d per subject ^a	10.0
Median number of unique serious adverse event terms ^d per subject ^c	0.0
<p>a Treatment-emergent event, defined as newly occurring (not present at baseline) or worsening after first dose of investigational drug.</p> <p>b Related to treatment with brentuximab vedotin as assessed by the investigator.</p> <p>c All events, from time of informed consent to the end of the safety reporting period.</p> <p>d Preferred terms</p>	
<p><u>Unerwünschte Ereignisse:</u></p> <p><i>Of 102 patients in the safety evaluable set, 100 (98%) experienced at least one treatment-emergent adverse event. A total of 41 patients (40%) had a most severe event of Grade 3, 14 patients (14%) had a most severe event of Grade 4, and 1 patient had a Grade 5 (fatal) event.</i></p> <p><i>The most common (occurring in ≥10% of patients) treatment-emergent adverse events are summarized in descending order of frequency. Treatment-emergent adverse events that occurred in ≥20% of patients were peripheral sensory neuropathy (47%), fatigue (46%), nausea (42%), upper respiratory tract infection (37%), diarrhea (36%), pyrexia (29%), neutropenia (22%), vomiting (22%), and cough (21%).</i></p>	

Preferred Term	All Patients (N=102) n (%)
Any event	100 (98)
Peripheral sensory neuropathy	48 (47)
Fatigue	47 (46)
Nausea	43 (42)
Upper respiratory tract infection	38 (37)
Diarrhoea	37 (36)
Pyrexia	30 (29)
Neutropenia	22 (22)
Vomiting	22 (22)
Cough	21 (21)
Arthralgia	19 (19)
Headache	19 (19)
Abdominal pain	17 (17)
Myalgia	17 (17)
Constipation	16 (16)
Pruritus	16 (16)
Back pain	14 (14)
Insomnia	14 (14)
Rash	14 (14)
Alopecia	13 (13)
Chills	13 (13)
Dyspnoea	13 (13)
Night sweats	12 (12)
Peripheral motor neuropathy	12 (12)
Anxiety	11 (11)
Decreased appetite	11 (11)
Dizziness	11 (11)
Lymphadenopathy	11 (11)
Oropharyngeal pain	11 (11)
Pain in extremity	10 (10)
Treatment emergent is defined as newly occurring (not present at baseline) or worsening after first dose of investigational drug.	
<u>Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Schweregrad \geq 3:</u>	
<i>A total of 56 patients (55%) experienced at least one \geq Grade 3 event. The highest incidence of Grade 3 or higher events was for neutropenia, which was experienced by 20 patients (20%), peripheral sensory neuropathy and thrombocytopenia in 8 patients (8%), anemia in 6 patients (6%), and hyperglycemia in 4 patients (4%).</i>	

Preferred Term	All Patients (N=102) n (%)
Any Event	56 (55)
Neutropenia	20 (20)
Peripheral sensory neuropathy	8 (8)
Thrombocytopenia	8 (8)
Anaemia	6 (6)
Hyperglycaemia	4 (4)
Abdominal pain	2 (2)
Anxiety	2 (2)
Demyelinating polyneuropathy	2 (2)
Fatigue	2 (2)
Hodgkin's disease recurrent	2 (2)
Pneumonitis	2 (2)
Pulmonary embolism	2 (2)
Pyelonephritis	2 (2)
Pyrexia	2 (2)
Syncope	2 (2)

Treatment emergent is defined as newly occurring (not present at baseline) or worsening after first dose of investigational drug.

Todesfälle während oder innerhalb 30 Tage nach der letzten Studienmedikation:

No patients died within the 30 day protocol-specified SAE reporting period (defined as 30 days from the last dose of brentuximab vedotin on this study. Thirteen patients died during the survival follow-up period (30 days or more after the last dose of brentuximab vedotin); 10 of these deaths were disease-related. The cause of death was not disease-related for the other 3 patients.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

	All Subjects (N=102) n (%)
Preferred Term	
Any Event	25 (25)
Abdominal pain	2 (2)
Demyelinating polyneuropathy	2 (2)
Pneumonitis	2 (2)
Pneumothorax	2 (2)
Pulmonary embolism	2 (2)
Pyelonephritis	2 (2)
Pyrexia	2 (2)
Abdominal pain upper	1 (1)
Bronchitis	1 (1)
Candidiasis	1 (1)
Cellulitis	1 (1)
Diabetic coma	1 (1)
Diarrhoea	1 (1)
Diffuse large b-cell lymphoma	1 (1)
Flank pain	1 (1)
	Page 1 of 3
	All Subjects (N=102) n (%)
Preferred Term	
Gastrointestinal haemorrhage	1 (1)
H1n1 influenza	1 (1)
Haematemesis	1 (1)
Haemoptysis	1 (1)
Hodgkin's disease recurrent	1 (1)
Hyperglycaemia	1 (1)
Intestinal perforation	1 (1)
Lung infection	1 (1)
Mental status changes	1 (1)
Muscular weakness	1 (1)
Nausea	1 (1)
Peripheral motor neuropathy	1 (1)
Pleural effusion	1 (1)
Pneumocystis jiroveci pneumonia	1 (1)
Pneumonia	1 (1)
Septic shock	1 (1)
	Page 2 of 3
	All Subjects (N=102) n (%)
Preferred Term	
Soft tissue infection	1 (1)
Staphylococcal bacteraemia	1 (1)
Stevens-johnson syndrome	1 (1)
Thrombocytopenia	1 (1)
Urinary tract infection staphylococcal	1 (1)
Wrist fracture	1 (1)
	Page 3 of 3
<p><i>Of the 102 patients in the safety evaluable population, 25 (25%) experienced at least one treatment-emergent adverse event that met the criteria for serious.</i></p>	

		<p><u>Unerwünschte Ereignisse die zum Therapieabbruch führten:</u></p> <p><i>Of 102 patients in the safety evaluable population, 20 (20%) experienced an adverse event that resulted in treatment discontinuation. The most common adverse events resulting in treatment discontinuation were peripheral sensory neuropathy in 6 patients and peripheral motor neuropathy in 3 patients. Disease progression (Hodgkin's disease recurrent) was reported as an adverse event leading to treatment discontinuation in 2 patients. Two patients discontinued treatment because of infusion reactions or adverse events that were consistent with infusion-related reactions; for one of these patients the reason for treatment discontinuation was recorded as "patient decision". All other events resulting in treatment discontinuation occurred in a single patient; notable among these were the events of demyelinating polyneuropathy and Stevens-Johnson syndrome.</i></p> <table border="1" data-bbox="430 801 1367 1375"> <thead> <tr> <th data-bbox="437 869 568 898">Preferred Term</th> <th data-bbox="1158 810 1259 898">All Patients (N=102) n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="437 904 528 934">Any event</td> <td data-bbox="1177 904 1241 934">20 (20)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="437 965 692 994">Peripheral sensory neuropathy</td> <td data-bbox="1187 965 1232 994">6 (6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="437 1001 679 1030">Peripheral motor neuropathy</td> <td data-bbox="1187 1001 1232 1030">3 (3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="437 1037 671 1066">Hodgkin's disease recurrent</td> <td data-bbox="1187 1037 1232 1066">2 (2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="437 1072 528 1102">Arthralgia</td> <td data-bbox="1187 1072 1232 1102">1 (1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="437 1108 699 1137">Demyelinating polyneuropathy</td> <td data-bbox="1187 1108 1232 1137">1 (1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="437 1144 596 1173">Dermatitis allergic</td> <td data-bbox="1187 1144 1232 1173">1 (1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="437 1180 603 1209">Muscular weakness</td> <td data-bbox="1187 1180 1232 1209">1 (1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="437 1216 663 1245">Myelodysplastic syndrome</td> <td data-bbox="1187 1216 1232 1245">1 (1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="437 1252 544 1281">Pneumonitis</td> <td data-bbox="1187 1252 1232 1281">1 (1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="437 1288 619 1317">Pulmonary embolism</td> <td data-bbox="1187 1288 1232 1317">1 (1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="437 1323 667 1352">Stevens-Johnson syndrome</td> <td data-bbox="1187 1323 1232 1352">1 (1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="437 1359 576 1388">Throat tightness</td> <td data-bbox="1187 1359 1232 1388">1 (1)</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Unerwünschte Ereignisse die zu Dosisreduktionen führten:</u></p> <p><i>Doses of brentuximab vedotin were prospectively reduced to 1.2 mg/kg for adverse events reported in 11 patients. Ten of the 11 patients received a dose reduction because of peripheral neuropathy; the other patient had a dose reduction for Grade 4 thrombocytopenia. For all 11 patients, the first dose reduction occurred after multiple cycles of treatment at the 1.8 mg/kg dose (minimum of 6 cycles). The dose was not re-escalated for any patient.</i></p>	Preferred Term	All Patients (N=102) n (%)	Any event	20 (20)	Peripheral sensory neuropathy	6 (6)	Peripheral motor neuropathy	3 (3)	Hodgkin's disease recurrent	2 (2)	Arthralgia	1 (1)	Demyelinating polyneuropathy	1 (1)	Dermatitis allergic	1 (1)	Muscular weakness	1 (1)	Myelodysplastic syndrome	1 (1)	Pneumonitis	1 (1)	Pulmonary embolism	1 (1)	Stevens-Johnson syndrome	1 (1)	Throat tightness	1 (1)
Preferred Term	All Patients (N=102) n (%)																													
Any event	20 (20)																													
Peripheral sensory neuropathy	6 (6)																													
Peripheral motor neuropathy	3 (3)																													
Hodgkin's disease recurrent	2 (2)																													
Arthralgia	1 (1)																													
Demyelinating polyneuropathy	1 (1)																													
Dermatitis allergic	1 (1)																													
Muscular weakness	1 (1)																													
Myelodysplastic syndrome	1 (1)																													
Pneumonitis	1 (1)																													
Pulmonary embolism	1 (1)																													
Stevens-Johnson syndrome	1 (1)																													
Throat tightness	1 (1)																													

Patient Number	Adverse Event Leading to Dose Reduction (Preferred Term)	Maximum Severity of Adverse Event	First Cycle of Reduced Dose	Study Day	Number of Doses Reduced
10002-0084	Peripheral sensory neuropathy	Grade 1	11	234	3
10004-0019	Peripheral sensory neuropathy	Grade 2	8	148	9
10005-0008	Peripheral sensory neuropathy	Grade 2	7	150	6
10005-0054	Peripheral sensory neuropathy	Grade 3	8	148	3
10008-0041	Peripheral sensory neuropathy	Grade 1	14	274	3
10012-0062	Peripheral sensory neuropathy	Grade 2	15	330	2
10015-0043	Peripheral sensory neuropathy	Grade 2	10	211	7
10015-0044	Peripheral sensory neuropathy	Grade 1	12	232	5
10016-0026	Peripheral sensory neuropathy	Grade 2	9	192	8
10018-0065	Peripheral sensory neuropathy	Grade 2	10	246	7
10018-0098	Thrombocytopenia	Grade 4	7	127	1

Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Verzögerung einer Verabreichung der nächsten Dosis führten:

Doses of brentuximab vedotin were delayed in 48 patients (47%). The most common reason for dose delays was neutropenia (16 patients, 16%) and peripheral sensory neuropathy (13 patients, 13%). Thrombocytopenia resulted in dose delays for 4 patients (4%). Adverse events that resulted in dose delays in 2 patients each were lymphadenopathy, herpes zoster, influenza, pyelonephritis, upper respiratory tract infection, and ALT increased. All other adverse events that resulted in dose delays occurred in a single patient.

Unerwünschte Ereignisse mit dem SMQ „periphere Neuropathie“ nach MedDRA:

A priori war keine gesonderte Auswertung von AE's of special interest laut SAP oder Studienprotokoll vorgesehen.

Peripheral neuropathy was an anticipated adverse event based on the mechanism of action of MMAE and previous clinical experience with brentuximab vedotin. Evaluation of all adverse events using the peripheral neuropathy standardised MedDRA query (SMQ; version 13.0 broad search) resulted in a summary of 56 patients (55%) who experienced at least one treatment-emergent event associated with peripheral neuropathy.

Preferred Term	All patients N=102 n (%)
Any event	56 (55)
Peripheral sensory neuropathy	48 (47)
Peripheral motor neuropathy	12 (12)
Paraesthesia	4 (4)
Demyelinating polyneuropathy	2 (2)
Hypoaesthesia	2 (2)
Muscular weakness	2 (2)
Gait disturbance	1 (1)
Nerve conduction studies abnormal	1 (1)

Treatment emergent event defined as newly occurring or worsening after first dose of brentuximab vedotin.

Zeitdauer bis zum Abklingen einer therapiebedingten peripheren Neuropathie:

- Periphere sensorische Neuropathie**

Sixteen of 48 patients (33%) who experienced any events of the preferred term of peripheral sensory neuropathy had resolution of all events. An additional 14 patients (29%) had at least some improvement. No improvement or resolution was observed in the remaining 18 patients (38%). The median time to resolution or improvement of peripheral sensory neuropathy events was 11.7 weeks (range, 1.1 to 54.4).

At the EOT visit (or 30 days after the last dose, whichever was later), 38 of 48 patients (79%) had ongoing events of peripheral sensory neuropathy. For patients with ongoing events at EOT, the maximum severity was Grade 1 for 24 patients (50%), Grade 2 for 10 patients (21%), or Grade 3 for 4 patients (8%). For patients with peripheral sensory neuropathy ongoing at EOT, the median time from last dose to resolution was 15.5 weeks (range, 10.0 to 17.9), and the median time from last dose to improvement was 7.7 weeks (range, 0.1 to 29.0). At the last follow up, 32 of 48 patients (67%) still had ongoing events of peripheral sensory neuropathy. Only 1 patient had an ongoing Grade 3 event; the majority of ongoing events were Grade 1 (48%).
- Periphere motorische Neuropathie**

Of the 12 patients who had an event of the preferred term of peripheral motor neuropathy during the study, 3 (25%) had resolution of all events. An additional 2 patients (17%) had some improvement and 1 patient (8%) had resolution of some events but no improvement in others. Six patients (50%) had no improvement or resolution of peripheral motor neuropathy events. The median time to resolution or improvement of peripheral motor neuropathy events was 6.1 weeks (range, 3.1 to 9.1). For the 9 patients who still had ongoing events of peripheral motor neuropathy at EOT, the majority of events were of Grade 2 severity (7 of 9 patients; 78%). One patient had a Grade 3 event and 1 patient had a Grade 1 event. The same was true at the last follow up for these patients.

		<p><u>Veränderung des ECOG-Performance Status</u></p> <p><i>Approximately two thirds of the patients in the study had no change in ECOG performance status from baseline to worst postbaseline (67 patients; 66%). Worsening of ECOG status from baseline to any postbaseline timepoint occurred in 31 patients (30%) and 3 patients had an improvement in ECOG performance status.</i></p>
22	Fazit der Autoren	---

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
SG035-0003	Entfällt ¹	Entfällt ¹	Nein	Nein	Nein	Nein	Hoch

¹Einarmiges Studiendesign ohne Vergleichsgruppe

Bewertung des Verzerrungspotenzials für den primären Endpunkt:

Objektive Ansprechrate:

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SG035-0003	Hoch	Ja ¹	Ja	Nein	Nein	Hoch

¹ Die Beurteilung der Response erfolgte mit Hilfe von im Studienprotokoll definierter und objektiv beurteilter Kriterien durch ein unabhängiges Reviewkomitee

Bewertung des Verzerrungspotenzials weiterer relevanter (sekundären/tertiären) Endpunkte:

Gesamtüberleben:

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SG035-0003	Hoch	Nein	Ja	Nein	Ja ¹	Hoch

¹ zum Analysezeitpunkt unterschiedlich lange Beobachtungszeiträume der Patienten im Langzeit-Followup

Rate der kompletten Remission

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SG035-0003	Hoch	Ja ¹	Ja	Nein	Nein	Hoch

¹ Die Beurteilung der Response erfolgte mit Hilfe von im Studienprotokoll definierter und objektiv beurteilter Kriterien durch ein unabhängiges Reviewkomitee

Ansprechdauer

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SG035-0003	Hoch	Ja ¹	Ja	Nein	Nein	Hoch

¹ Es handelt sich um einen kombinierten klinischen Endpunkt. Die Beurteilung der Response erfolgte mit Hilfe von im Studienprotokoll definierter und objektiv beurteilter Kriterien durch ein unabhängiges Reviewkomitee.

Progressionsfreies Überleben (PFS):

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SG035-0003	Hoch	Ja ¹	Ja	Nein	Ja ²	Hoch

¹ Die Beurteilung der Response erfolgte mit Hilfe von im Studienprotokoll definierter und objektiv beurteilter Kriterien durch ein unabhängiges Reviewkomitee.

² zum Analysezeitpunkt unterschiedlich lange Beobachtungszeiträume der Patienten im Langzeit-Followup

Ereignisfreies Überleben

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SG035-0003	Hoch	Nein	Ja	Nein	Ja ¹	Hoch

¹ zum Analysezeitpunkt unterschiedlich lange Beobachtungszeiträume der Patienten im Langzeit-Followup

Rückgangsrate der B-Symptomatik

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SG035-0003	Hoch	Nein	Ja	Nein	Ja ¹	Hoch

¹ Beobachtungszeitraum unklar

ii. Datenextraktionsbogen der aggregierten Fallserie ASCT-naiver Patienten



Indikation: rezidivierendes oder refraktäres CD 30+ Hodgkin-Lymphom nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine ASCT oder eine Kombinationschemotherapie nicht in Frage kommt

**Datenextraktion und Bewertung
aggregierter Fallserien**

Nr.	Feld	Allgemeine Angaben
1	Quelle	Adcetris: Responses to 2 nd Day 180 Questions (Takeda Pharma GmbH 2012) European Public Assessment Report (EMA 2012)
2	Studientyp	<p>Zuordnung zu einem der folgenden Studientypen (bitte ankreuzen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit nicht-randomisierter Vergleichsgruppe <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen aus früherer Zeit und / oder anderem Ort (z.B. historische Kontrollen) <input type="checkbox"/> Fall-Kontroll-Studie <input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne (unabhängige) Vergleichsgruppe (inkl. „Vorher-Nachher-Studien“) <input checked="" type="checkbox"/> Fallserie <input type="checkbox"/> Fallbericht / Kasuistik (case report) <input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen (ggf. Beschreibung mittels Originaltext): <p>Details zum Studiendesign:</p> <p>Es handelt sich um eine aggregierte Fallserie. Berücksichtigt wurden einzelne Patienten aus verschiedenen Phase I Studien (SG035-0001, SG035-0002, SG035-007), einer laufenden Studie (TB-BC010088) aus Japan sowie Named Patient Program (NPP) Fallserien mit einem rezidierten oder refraktären CD 30+ Hodgkin-Lymphom, welche mindestens 2 vorangehende Therapien erhalten haben und für die eine autologe Stammzelltransplantation oder eine Kombinationschemotherapie als Behandlungsoption nicht in Frage kommt (ASCT-naive Patienten). Diese selektierten Daten wurden für die Bewertung zusammengefasst.</p>
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	<p>Hier folgt eine formale Zuordnung zu den Evidenzstufen nach Verfahrensordnung (bitte ankreuzen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Ib: Randomisierte klinische Studien <input type="checkbox"/> IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien <input type="checkbox"/> III: Retrospektiv vergleichende Studien <input checked="" type="checkbox"/> IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien <input type="checkbox"/> V: Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. a.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Bericht von Expertenkomitees und Konsenskonferenzen.

4	Kontext der Studie / Interessenkonflikte	Sponsor: Der Sponsor der Phase I Studien SG035-0001, SG035-0002, SG035-007 war Seattle Genetics Inc.
5	Indikation	rezidivierendes oder refraktäres CD 30+ Hodgkin-Lymphom nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine autologe Stammzelltransplantation oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt (ASCT-naive Patienten).
6	Zielsetzung	Wirksamkeit und Sicherheit von Brentuximabvedotin in der Behandlung von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD 30+ Hodgkin-Lymphom, welche mindestens 2 vorangehende Therapien erhalten haben und für die eine autologe Stammzelltransplantation oder eine Kombinationschemotherapie als Behandlungsoption nicht in Frage kommt
Methodik		
7	Ein- und Ausschlusskriterien	<p>Einschlusskriterien Selektiert wurden Patienten mit einem rezidivierten oder refraktären CD 30+ Hodgkin-Lymphom, welche mindestens 2 vorangehende Therapien erhalten haben und für die eine autologe Stammzelltransplantation oder eine Kombinationschemotherapie als Behandlungsoption nicht in Frage kommt (ungenügendes Ansprechen auf vorangegangene Therapien, Komorbiditäten, Alter etc.).</p> <p>Ausschlusskriterien Nicht definiert</p>
8	Prüfintervention	<p>Intervention: Brentuximabvedotin als intravenöse Infusion.</p> <p>Insgesamt wurden für die aggregierte Fallserie Daten von 59 Patienten aus verschiedenen Phase I Studien sowie Named Patient Program (NPP) Fallserien zusammengefasst und ausgewertet. Da in den Phase I Studien auch Dosisescalationsregime untersucht wurden, kann nur bei einem Teil der betrachteten Fälle (insgesamt 41 Patienten) von einer zulassungskonformen Behandlung mit Brentuximabvedotin ausgegangen werden (1,8 mg /kg Brentuximabvedotin als intravenöse Infusion alle drei Wochen). Insgesamt wurden aus den Phase I Studien (SG35-0001, SG35-0002 und SG35-007) 27 ASCT-naive Patienten identifiziert, von denen jedoch lediglich 9 eine zulassungskonforme Behandlung erhielten (siehe Abbildung Annex 1).</p>

		<p>Annex 1 Tabular Case Narratives</p> <p>Index of Cases</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>SG035-001</th> <th>SG035-002</th> <th>SGN35-007</th> <th>TB-BC010088</th> <th>NPP Case Series 1</th> <th>NPP Case Series 2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>001-0001*</td><td>001-0001*</td><td>10001-0010</td><td>88001001</td><td>1</td><td>01</td></tr> <tr><td>001-0003*</td><td>001-0009*</td><td>10002-0012</td><td>88001002</td><td>2</td><td>02</td></tr> <tr><td>001-0005*</td><td>045-0004*</td><td>10005-0024</td><td>88002003</td><td>3</td><td>03</td></tr> <tr><td>001-0006*</td><td>045-0007*</td><td>10006-0003</td><td>88003006</td><td>4</td><td>04</td></tr> <tr><td>001-0008*</td><td>045-0008*</td><td>10006-0006</td><td>88004001</td><td>5</td><td>05</td></tr> <tr><td>044-0010*</td><td>045-0010*</td><td>10006-0039</td><td>88004002</td><td>6</td><td>06</td></tr> <tr><td>045-0012*</td><td>058-0001*</td><td>10008-0046</td><td></td><td>7</td><td>07</td></tr> <tr><td>045-0015</td><td>066-0004*</td><td></td><td></td><td>8</td><td>08</td></tr> <tr><td>045-0017</td><td>066-0006*</td><td></td><td></td><td>9</td><td>09</td></tr> <tr><td>045-0020*</td><td>066-0007*</td><td></td><td></td><td>10</td><td>10</td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>11</td><td>11</td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>12</td><td>12</td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>13</td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>14</td><td></td></tr> </tbody> </table> <p>* Denotes patients who received a brentuximab vedotin starting dose and/or schedule other than 1.8 mg/kg every 3 weeks</p>	SG035-001	SG035-002	SGN35-007	TB-BC010088	NPP Case Series 1	NPP Case Series 2	001-0001*	001-0001*	10001-0010	88001001	1	01	001-0003*	001-0009*	10002-0012	88001002	2	02	001-0005*	045-0004*	10005-0024	88002003	3	03	001-0006*	045-0007*	10006-0003	88003006	4	04	001-0008*	045-0008*	10006-0006	88004001	5	05	044-0010*	045-0010*	10006-0039	88004002	6	06	045-0012*	058-0001*	10008-0046		7	07	045-0015	066-0004*			8	08	045-0017	066-0006*			9	09	045-0020*	066-0007*			10	10					11	11					12	12					13						14	
SG035-001	SG035-002	SGN35-007	TB-BC010088	NPP Case Series 1	NPP Case Series 2																																																																																							
001-0001*	001-0001*	10001-0010	88001001	1	01																																																																																							
001-0003*	001-0009*	10002-0012	88001002	2	02																																																																																							
001-0005*	045-0004*	10005-0024	88002003	3	03																																																																																							
001-0006*	045-0007*	10006-0003	88003006	4	04																																																																																							
001-0008*	045-0008*	10006-0006	88004001	5	05																																																																																							
044-0010*	045-0010*	10006-0039	88004002	6	06																																																																																							
045-0012*	058-0001*	10008-0046		7	07																																																																																							
045-0015	066-0004*			8	08																																																																																							
045-0017	066-0006*			9	09																																																																																							
045-0020*	066-0007*			10	10																																																																																							
				11	11																																																																																							
				12	12																																																																																							
				13																																																																																								
				14																																																																																								
9	Vergleichs-intervention(en)	entfällt																																																																																										
10	Prüfzentren	Nicht angegeben																																																																																										
11	Randomisierung	entfällt																																																																																										
12	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	entfällt																																																																																										
13	Verblindung der Behandlung	<p>Erfolgte eine Verblindung der Behandlung (bitte ankreuzen)?</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Nein, offene Behandlung</p> <p><input type="checkbox"/> Patienten verblindet</p> <p><input type="checkbox"/> Behandler verblindet</p> <p><input type="checkbox"/> Patienten und Behandler verblindet</p> <p><input type="checkbox"/> Auswerter verblindet</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Verblindung unklar</p>																																																																																										

14	Beobachtungsdauer	Nicht definiert		
15	Erhebung der primären Zielkriterien	Erhoben wurden 4 Endpunkte: Objektive Ansprechrate (ORR), Rate der kompletten Remissionen (CR), Rate der partiellen Remissionen (PR) sowie die Rate der Patienten, welche nach der Behandlung mit Brentuximabvedotin eine Stammzelltransplantation erhalten haben.		
16	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Siehe unter Punkt 15 „primäre Zielkriterien“		
17	Anzahl der einzuschließenden Patienten pro Gruppe	Fallzahl- / Powerberechnung durchgeführt? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input checked="" type="checkbox"/> keine Angabe		
18	Statistische Auswertung	Angaben zur statistischen Auswertung: <input type="checkbox"/> ITT-Analyse <input type="checkbox"/> per-Protokoll-Analyse (zusätzlich, hier im Bogen <u>nicht</u> dargestellt) <input type="checkbox"/> direkter Vergleich der Behandlungsgruppen <input type="checkbox"/> Umgang mit fehlenden Daten (missings) beschrieben <input type="checkbox"/> präspezifizierte Subgruppenanalysen <input type="checkbox"/> Interaktionstests <input type="checkbox"/> vorgesehene statistische Auswertung hinreichend beschrieben		
		Ergebnisse		
19	Patientencharakteristika und -fluss	Patientencharakteristika und Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen: <input checked="" type="checkbox"/> Charakteristika der Behandlungsgruppen dargestellt <input type="checkbox"/> relevante Unterschiede zwischen den Gruppen beschrieben Wesentliche allgemeine Patientencharakteristika <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;"></td> <td style="width: 50%; text-align: center;">Brenuximabvedotin (N = 59)</td> </tr> </table>		Brenuximabvedotin (N = 59)
	Brenuximabvedotin (N = 59)			

			Alter Median (min-max) 33 (12-88)	
			Mittelwert (SD) 27	
			Geschlecht Männer, n (%) 37 (62,7) Frauen, n (%) 22 (37,3)	
			Diagnose Hodgkin-Lymphom n (%) 59 (100)	
			Krankheitsstadium I n (%) 1 (1,7) II n (%) 16 (27,1) III n (%) 14 (23,7) IV n (%) 21 (35,6) Unbekannt n (%) 7 (11,9)	
			ECOG Performance Status, n (%) 0 22 (37,3) 1 23 (39,0) 2 10 (16,9) 3 4 (6,8)	
			B- Symptomatik zu Baseline n (%) Ja 23 (39,0) Nein 35 (59,3) Unbekannt 1 (1,7)	
			Knochenmarkinfiltration zu Baseline n (%) Ja 6 (10,2) Nein 32 (54,2) Unbekannt 21 (35,6)	
		<p><i>The median age in the no-prior-ASCT population was 35 (range, 12 to 88), with a mean age of 27. HL typically has a bimodal age distribution, and the distribution of the no-prior-ASCT patients collected here likely consists of a broad peak of younger patients with insufficient therapeutic response to have received transplant and a narrower peak of older patients unable to tolerate aggressive therapies or attain a sufficient response to permit transplant. Although patients' reasons for not having a prior ASCT were not captured in the applicant's clinical studies, individual case data collected for the Named Patient Program case series (n = 26) support this type of distribution. The no-prior-ASCT population had a male predominance (62.7%), notable because males constitute a poorer prognosis group. This population included patients with ECOG performance status scores ranging from 0 to 3; the majority of</i></p>		

		<p>patients had an ECOG PS of 0 or 1.</p> <p>Patientenfluss und Studienausscheider ('drop outs'):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Studienausscheider (nach Randomisierung) dokumentiert bzw. plausibel beschrieben¹ <input type="checkbox"/> Umgang mit Studienausscheidern in der Analyse begründet <input type="checkbox"/> bei fehlender ITT-Analyse: Hinweise auf systematische und relevante Unterschiede zwischen den Studienausscheidern und den gemäß Studienprotokoll behandelten Patienten 															
20	Ergebnisse	<p>Darstellung der Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Objektive Ansprechrate (ORR), Anteil der kompletten Remissionen (CR), Rate der partiellen Remissionen (PR), Anteil der Patienten, welche nach der Behandlung mit Brentuximabvedotin eine Stammzelltransplantation erhalten haben</u> <p>Table 3 Response Data for Patients Who Had Not Received a Prior Autologous Stem Cell Transplant</p> <table border="1" data-bbox="443 1025 1374 1352"> <thead> <tr> <th></th> <th>All Patients (N = 59)</th> <th>1.8 mg/kg Every 3 Weekly Set (n = 41)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Overall Response Rate</td> <td>27 (46%)</td> <td>22 (54%)</td> </tr> <tr> <td>Complete Remission Rate</td> <td>10 (17%)</td> <td>9 (22%)</td> </tr> <tr> <td>Partial Remission Rate</td> <td>17 (29%)</td> <td>13 (32%)</td> </tr> <tr> <td>Patients going on to SCT after brentuximab vedotin</td> <td>10 (17%)</td> <td>8 (19%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>SCT = stem cell transplant</p> <p><i>Table 3 shows response-based efficacy parameters for the 59-patient no-prior-ASCT population and for the 41-patient subset who received brentuximab vedotin on an every 3 weekly schedule at a starting dose of 1.8 mg/kg as recommended in the SmPC. Please note that not all patients had an efficacy observation period sufficient to capture maximum response. Two patients (3% of the total population and 5% of the recommended dose/schedule set) lacked postbaseline efficacy assessments due to having received only 1 cycle of brentuximab vedotin as of the data cutoff date. Including these, 11 patients (19% of the total population and 27% of the recommended dose/schedule set) had not yet received a Cycle 4 efficacy assessment.</i></p> <p><i>As shown in Table 3, an objective response was achieved by 46% of the no-prior-ASCT population; 54% of the patients receiving the brentuximab vedotin dose and schedule proposed for marketing authorization achieved an objective response. A complete remission was achieved by 17% of the no-prior-ASCT population, and 22% of the patients receiving the brentuximab vedotin dose and schedule proposed for marketing authorization achieved a complete remission. In these patients with a typically poor prognosis, these response rates show that brentuximab vedotin represents a viable treatment option for</i></p>		All Patients (N = 59)	1.8 mg/kg Every 3 Weekly Set (n = 41)	Overall Response Rate	27 (46%)	22 (54%)	Complete Remission Rate	10 (17%)	9 (22%)	Partial Remission Rate	17 (29%)	13 (32%)	Patients going on to SCT after brentuximab vedotin	10 (17%)	8 (19%)
	All Patients (N = 59)	1.8 mg/kg Every 3 Weekly Set (n = 41)															
Overall Response Rate	27 (46%)	22 (54%)															
Complete Remission Rate	10 (17%)	9 (22%)															
Partial Remission Rate	17 (29%)	13 (32%)															
Patients going on to SCT after brentuximab vedotin	10 (17%)	8 (19%)															

		<p><i>patients who may not have other options. Moreover, 17% of the no-prior-ASCT population went on to receive a stem cell transplant after brentuximab vedotin therapy and 19% of the patient receiving the proposed dose and schedule received a subsequent SCT. The ability to proceed to a subsequent SCT suggests the potential for durable response or even cure in this subset of patients, who were unable to receive a transplant prior to treatment with brentuximab vedotin.</i></p> <p>Darstellung der Ergebnisse (sekundäre Hauptzielkriterien) mit Angabe von Konfidenzintervallen (basierend auf der ITT-Population):</p> <p>Nicht zutreffend</p> <p>Darstellung der Ergebnisse (explorative Zielkriterien) mit Angabe von Konfidenzintervallen (basierend auf der ITT-Population):</p> <p>Nicht zutreffend</p>
--	--	---

21	Unerwünschte Therapiewirkungen	<p><u>Analyse der unerwünschten Ereignisse auf Basis des Safety-analysis-Sets</u> (alle eingeschlossenen Patienten, bei denen mindestens eine Dosis Brentuximab-vedotin appliziert wurde):</p> <ul style="list-style-type: none">• Erhoben wurden folgende Sicherheitsaspekte:<ul style="list-style-type: none">○ Unerwünschte Ereignisse <p>Die unerwünschten Ereignisse werden separat für jede der Quellstudien bzw. NPP Fallserien dargestellt, aus denen relevante Patienten selektiert wurden.</p> <p><u>Allgemein:</u></p> <p><i>Overall, the safety profile for brentuximab vedotin in this population with no prior ASCT is similar to that experienced for all brentuximab vedotin-treated patients to date, both in terms of the type of treatment-emergent adverse events experienced and the severity and seriousness of those events. These results are unsurprising given the consistent expression of brentuximab vedotin's CD30 target throughout the HL disease and treatment course.</i></p>
----	---	--

Table 4 Study SG035-0001 Safety Profile for Patients Who Had Not Received a Prior Autologous Stem Cell Transplant (n = 10)

MedDRA Preferred Term	Grades 1 and 2	Grade 3 or Higher
<i>Patients Receiving <1.2 mg/kg every 3 weeks (below accepted dose decrement) n = 3</i>		
Anaemia	2 (67%)	1 (33%)
Diarrhoea	1 (33%)	0
Fatigue	2 (67%)	0
Nausea	1 (33%)	0
Neutropenia	0	0
Peripheral neuropathy	1 (33%)	0
Pyrexia	2 (67%)	0
Thrombocytopenia	0	0
Upper respiratory tract infection	0	0
<i>Patients Receiving 1.2 or 1.8 mg/kg every 3 weeks (MTD or suggested decrement) n = 3</i>		
Anaemia	0	0
Diarrhoea	0	0
Fatigue	1 (33%)	0
Nausea	0	0
Neutropenia	0	0
Peripheral neuropathy	2 (67%)	0
Pyrexia	0	0
Thrombocytopenia	0	0
Upper respiratory tract infection	0	0
<i>Patients Receiving > 1.8 mg/kg every 3 weeks (above MTD) n = 4</i>		
Anaemia	0	1 (25%)
Diarrhoea	0	0
Fatigue	1 (25%)	0
Nausea	0	0
Neutropenia	0	0
Peripheral neuropathy	2 (50%)	0
Pyrexia	1 (25%)	0
Thrombocytopenia	0	0
Upper respiratory tract infection	1 (25%)	0

Source: Listing 99.62.3

Very common treatment-emergent adverse events occurring in the phase 1 population with no prior ASCT (Studies SG035-0001 and SG035-0002) are reported for dose-escalating Study SG035-0001 as shown in Table 4. Safety results have been grouped by brentuximab vedotin starting doses less than the every 3 weekly MTD or its permissible dose decrement, starting doses at the every 3 weekly MTD or at its permissible dose decrement, and starting doses at above the every 3 weekly MTD. Grade 3 or more severe adverse events and serious adverse events did not occur frequently. These events included single-patient events of hypercalcemia, pneumonia, dehydration, anemia, hematochezia, cough, Staphylococcal bacteremia, acuterenal failure, Clostridium difficile colitis, sepsis, and deep vein thrombosis. Three patients experienced serious adverse events of unrelated disease progression.

Table 5 Study SG035-0002 Safety Profile for Patients Who Had Not Received a Prior Autologous Stem Cell Transplant (n = 10)

MedDRA Preferred Term	Grades 1 and 2	Grade 3 or Higher
<i>Patients Receiving <0.9 mg/kg dosed weekly (below suggested dose decrement) n = 3</i>		
Anaemia	0	0
Diarrhoea	2 (67%)	0
Fatigue	1 (33%)	0
Nausea	0	1 (33%)
Neutropenia	0	0
Peripheral neuropathy	1 (33%)	0
Pyrexia	1 (33%)	0
Thrombocytopenia	0	0
Upper respiratory tract infection	0	0
<i>Patients Receiving ≥ 0.9 mg/kg to ≤ 1.2 mg/kg dosed weekly (at MTD or suggested dose decrement) n = 4</i>		
Anaemia	0	1 (25%)
Diarrhoea	3 (75%)	0
Fatigue	2 (50%)	0
Nausea	2 (50%)	0
Neutropenia	0	2 (50%)
Peripheral neuropathy	1 (25%)	0
Pyrexia	2 (50%)	0
Thrombocytopenia	0	0
Upper respiratory tract infection	0	0
<i>Patients Receiving > 1.2 mg/kg dosed weekly (above MTD) n = 3</i>		
Anaemia	0	0
Diarrhoea	0	1 (33%)
Fatigue	2 (67%)	0
Nausea	3 (100%)	0
Neutropenia	0	0
Peripheral neuropathy	2 (67%)	0
Pyrexia	1 (33%)	0
Thrombocytopenia	0	0
Upper respiratory tract infection	0	0

Very common treatment-emergent adverse events occurring in the phase 1 population with no prior ASCT (Studies SG035-0001 and SG035-0002) are reported for dose-escalating Study SG035-0002 in Table 5. This study used a weekly dosing schedule. Safety results have been grouped by brentuximab vedotin starting doses less than the weekly MTD or its permissible dose decrement, starting doses at the weekly MTD or at its permissible dose decrement, and starting doses at above the weekly MTD. Grade 3 or more severe adverse events and serious adverse events did not occur frequently. These events included hyperphosphatemia, nausea, vomiting, catheter site infection, pneumonia, headache, leukopenia, neutropenia, diarrhea, and dehydration.

Table 6 Study SGN35-007 Safety Profile for Patients Who Had Not Received a Prior Autologous Stem Cell Transplant (n = 7)

MedDRA Preferred Term	Grades 1 and 2	Grade 3 or Higher
<i>Patients Receiving 1.8mg/kg every 3 weeks (MTD)</i>		
Anaemia	0	1 (14%)
Diarrhoea	1 (14%)	0
Fatigue	4 (57%)	1 (14%)
Nausea	3 (43%)	1 (14%)
Neutropenia	0	2 (29%)
Peripheral neuropathy	4 (57%)	0
Pyrexia	3 (43%)	0
Thrombocytopenia	0	1 (14%)
Upper respiratory tract infection	1 (14%)	0

Source: Listing AEs/SAEs SGN35-007

Similar tables are provided for the SGN35-007 and TB-BC010088 studies without the need for divisions by dose group in Table 6 and Table 7, respectively.

Table 7 Study TB-BC010088 Safety Profile Preview for Patients Who Had Not Received a Prior Autologous Stem Cell Transplant (n = 6)

MedDRA Preferred Term	Grades 1 and 2	Grade 3 or Higher
<i>Patients Receiving 1.8mg/kg every 3 weeks (RPD2 for Japanese Patients)</i>		
Anaemia	0	0
Diarrhoea	0	0
Fatigue	1 (17%)	0
Nausea	1 (17%)	0
Neutropenia	1 (17%)	0
Peripheral neuropathy	1 (17%)	1 (17%)
Pyrexia	0	0
Thrombocytopenia	0	0
Upper respiratory tract infection	0	0

Source: Listing AEs/SAEs TB-BC010088, tabular case narratives.

		<p>Table 8 Named Patient Program Case Series 1 and 2 Safety Profile (N = 26)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>MedDRA Preferred Term</th> <th>Grades 1 and 2</th> <th>Grade 3 or Higher</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><i>Named Patients Receiving 1.8mg/kg every 3 weeks</i></td> </tr> <tr> <td>Anaemia</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Diarhoea</td> <td>1 (4%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Fatigue</td> <td>2 (8%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Nausea</td> <td>1 (4%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Neutropenia</td> <td>1 (4%)</td> <td>10 (38%)</td> </tr> <tr> <td>Peripheral neuropathy</td> <td>7 (27%)</td> <td>4 (15%)</td> </tr> <tr> <td>Pyrexia</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Thrombocytopenia</td> <td>2 (8%)</td> <td>3 (12%)</td> </tr> <tr> <td>Upper respiratory tract infection</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Source: Tabular case narratives.</p> <p><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 sowie unerwünschte Ereignisse die zu einem Therapieabbruch führten:</u></p> <p><i>In der Gruppe der ASCT-naiven Patienten (N = 59) trat bei insgesamt 15 Patienten (25%) mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) auf. Mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches zu einem Therapieabbruch führte trat bei 7 Patienten auf (12%); mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit einem CTCAE-Schweregrad ≥ 3 wurde bei 25 Patienten (42%) beobachtet.</i></p> <p><u>Unerwünschte Ereignisse mit dem SMQ „periphere Neuropathie“ nach MedDRA:</u></p> <p><i>Bei 25 Patienten (42%) trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit dem SMQ „periphere Neuropathie“ nach MedDRA auf.</i></p>	MedDRA Preferred Term	Grades 1 and 2	Grade 3 or Higher	<i>Named Patients Receiving 1.8mg/kg every 3 weeks</i>			Anaemia	0	0	Diarhoea	1 (4%)	0	Fatigue	2 (8%)	0	Nausea	1 (4%)	0	Neutropenia	1 (4%)	10 (38%)	Peripheral neuropathy	7 (27%)	4 (15%)	Pyrexia	0	0	Thrombocytopenia	2 (8%)	3 (12%)	Upper respiratory tract infection	0	0
MedDRA Preferred Term	Grades 1 and 2	Grade 3 or Higher																																	
<i>Named Patients Receiving 1.8mg/kg every 3 weeks</i>																																			
Anaemia	0	0																																	
Diarhoea	1 (4%)	0																																	
Fatigue	2 (8%)	0																																	
Nausea	1 (4%)	0																																	
Neutropenia	1 (4%)	10 (38%)																																	
Peripheral neuropathy	7 (27%)	4 (15%)																																	
Pyrexia	0	0																																	
Thrombocytopenia	2 (8%)	3 (12%)																																	
Upper respiratory tract infection	0	0																																	
22	Fazit der Autoren	---																																	

Von einer detaillierten Darstellung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wird an dieser Stelle verzichtet. Für die dargestellte aggregierte Fallserie wird allgemein von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

iii. Datenextraktionsbogen der pivotalen Studie SG035-0004



Indikation sALCL

**Datenextraktion und Bewertung von
SG-350004**

Nr.	Feld	Allgemeine Angaben
1	Quelle	<p>Genaue Literaturangabe der Studie</p> <p>Herstellerdossier zu Brentuximabvedotin</p> <p>European Public Assessment Report: Brentuximabvedotin (EMA, 2012)</p> <p>Literaturangabe zum Studienprotokoll</p> <p>“A pivotal study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma”</p>
2	Studientyp	<p>Zuordnung zu einem der folgenden Studientypen (bitte ankreuzen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit nicht-randomisierter Vergleichsgruppe <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen aus früherer Zeit und / oder anderem Ort (z.B. historische Kontrollen) <input type="checkbox"/> Fall-Kontroll-Studie <input checked="" type="checkbox"/> Therapiestudie ohne (unabhängige) Vergleichsgruppe (inkl. „Vorher-Nachher-Studien“) <input type="checkbox"/> Fallserie <input type="checkbox"/> Fallbericht / Kasuistik (case report) <input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen (ggf. Beschreibung mittels Originaltext): <p>Details zum Studiendesign:</p> <p>SG35-0004 ist eine einarmige, offene, multizentrische Studie der Phase II.</p>
3	Einordnung in die Evidenz-kategorie gemäß Verfahrens-ordnung	<p>Hier folgt eine formale Zuordnung zu den Evidenzstufen nach Verfahrensordnung (bitte ankreuzen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Ib: Randomisierte klinische Studien <input type="checkbox"/> IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien <input type="checkbox"/> III: Retrospektiv vergleichende Studien <input checked="" type="checkbox"/> IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien <input type="checkbox"/> V: Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. a.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten,

		Bericht von Expertenkomitees und Konsenskonferenzen.
4	Kontext der Studie / Interessenkonflikte	Sponsor Seattle Genetics, USA
5	Indikation	rezidivierendes oder refraktäres systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom (sALCL)
6	Zielsetzung	<p><i>Forschungshypothese der Studie</i></p> <p>To determine the antitumor efficacy of single-agent brentuximab vedotin (1.8 mg/kg administered intravenously every 3 weeks) as measured by the overall objective response rate in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma following front line chemotherapy (CHOP or equivalent).</p>
Methodik		
7	Ein- und Ausschlusskriterien	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL), nach vorhergegangener Erstlinien - Chemotherapie • Dokumentierter anaplastischer Lymphom Kinase (ALK) Status • Histologisch dokumentierter CD30 Status • Alter ≥ 18 (≥ 12 für Nordamerika) • Fluorodeoxyglucose (FDG)-avid und messbare Läsionen von mindestens 1,5cm nach PET und CT • Frühere ASCT ≥ 12 Wochen vor der ersten Studienmedikation und/oder Abschluss von früheren Therapien (Strahlen, Chemo, Biologica, Immuntherapie, Studienmedikation) ≥ 4 Wochen vor erster Studienmedikation • ECOG-Status 0 oder 1 • Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1000/\mu\text{L}$, Platelets $\geq 50,000/\mu\text{L}$, Bilirubin $\leq 1.5x$ obere Grenze des Normalwertes oder $\leq 3x$ obere Grenze des Normalwertes für Patienten mit Gilbert Syndrom, Serumkreatinin $\leq 1.5x$ obere Grenze des Normalwertes, Alanin-Aminotransferase und Aspartat- Aminotransferase $\leq 2.5x$ obere Grenze des Normalwertes • Gebärfähige Frauen müssen einen negativen Schwangerschaftstest in den 7 Tagen vor der ersten Studienmedikation haben • Gebärfähige Frauen und Männer mit gebärfähigen Frauen müssen empfängnisverhütende Mittel einsetzen während der Studie bis 30 Tage nach der letzten Studienmedikation • Informed Cosent <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frühere Behandlung mit Brentuximab Vedotin • Frühere allogene Stammzelltransplantation

		<ul style="list-style-type: none"> • Aktuelle kutane ALCL • Herzinsuffizienz (NYHA III oder IV) • Frühere Krebserkrankung, die nicht seit mindestens 3 Jahren in Remission ist (außer, Non-melanoma Hautkrebs, lokalisierter Prostatakrebs, Zervikalkarzinom in situ oder Dysplasie nach PAP Abstrich) • Zerebrale Erkrankung • Behandlungsbedürftige virale, bakterielle oder fungale Infektion \leq 2 Wochen vor erster Studienmedikation • Aktuelle Therapie mit anderer systemischer Krebsmedikation • Therapie mit Kortikosteroiden \geq 20mg Prednison (oder äquivalent) \leq 1 Woche vor erster Studienmedikation • Schwangerschaft oder Stillzeit • Überempfindlichkeit gegen Bestandteile der Studienmedikation • Unfähigkeit zu Informed Consent (z.B. Demenz)
8	Prüfintervention	<p>Brentuximabvedotin 1,8mg/Kg Körpergewicht (bis maximal 100Kg) Infusion am ersten Tag jedes 21 Tage-Zyklus. Minimal 8, maximal 16 Zyklen.</p> <p>Dosisanpassungen auf 1,2mg/KG aufgrund Unverträglichkeit oder Aufschub des nächsten Behandlungszyklus für 3 Wochen waren gemäß Studienprotokoll erlaubt.</p>
9	Vergleichsintervention	Keine
10	Prüfzentren	USA, Kanada, Frankreich, Belgien, Großbritannien (insgesamt 22 Zentren)
11	Randomisierung	Nicht zutreffend
12	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Nicht zutreffend
13	Verblindung der Behandlung	<p><i>Erfolgte eine Verblindung der Behandlung (bitte ankreuzen)?</i></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Nein, offene Behandlung</p> <p><input type="checkbox"/> Patienten verblindet</p> <p><input type="checkbox"/> Behandler verblindet</p> <p><input type="checkbox"/> Patienten und Behandler verblindet</p> <p><input type="checkbox"/> Auswerter verblindet</p> <p><input type="checkbox"/> Verblindung unklar</p>

14	Beobachtungsdauer	<p>Date first patient enrolled: 17-June-2009</p> <p>Date of last patient end-of-treatment visit: 29-June-2011</p> <p>Auswertungen: bis Juli 2011 [außer Gesamtüberleben: April 2012]</p> <p>Nachbeobachtung läuft</p>																									
15	Erhebung der primären Zielkriterien	<p>primäres Zielkriterium</p> <p>Objective Response Rate (ORR)</p> <p>definiert als Anteil der Patienten mit Complete Response (CR) oder Partial Response (PR) basierend auf den „Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma“, beurteilt durch eine unabhängige Auswertungsstelle.</p> <table border="1" data-bbox="587 907 1426 1444"> <caption>Table 2. Response Definitions for Clinical Trials</caption> <thead> <tr> <th>Response</th> <th>Definition</th> <th>Nodal Masses</th> <th>Spleen, Liver</th> <th>Bone Marrow</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CR</td> <td>Disappearance of all evidence of disease</td> <td>(a) FDG-avid or PET positive prior to therapy; mass of any size permitted if PET negative (b) Variably FDG-avid or PET negative; regression to normal size on CT</td> <td>Not palpable, nodules disappeared</td> <td>Infiltrate cleared on repeat biopsy; if indeterminate by morphology, immunohistochemistry should be negative</td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td>Regression of measurable disease and no new sites</td> <td>≥ 50% decrease in SPD of up to 6 largest dominant masses; no increase in size of other nodes (a) FDG-avid or PET positive prior to therapy; one or more PET positive at previously involved site (b) Variably FDG-avid or PET negative; regression on CT</td> <td>≥ 50% decrease in SPD of nodules (for single nodule in greatest transverse diameter); no increase in size of liver or spleen</td> <td>Irrelevant if positive prior to therapy; cell type should be specified</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>Failure to attain CR/PR or PD</td> <td>(a) FDG-avid or PET positive prior to therapy; PET positive at prior sites of disease and no new sites on CT or PET (b) Variably FDG-avid or PET negative; no change in size of previous lesions on CT</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Relapsed disease or PD</td> <td>Any new lesion or increase by ≥ 50% of previously involved sites from nadir</td> <td>Appearance of a new lesion(s) > 1.5 cm in any axis, ≥ 50% increase in SPD of more than one node, or ≥ 50% increase in longest diameter of a previously identified node > 1 cm in short axis Lesions PET positive if FDG-avid lymphoma or PET positive prior to therapy</td> <td>> 50% increase from nadir in the SPD of any previous lesions</td> <td>New or recurrent involvement</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbreviations: CR, complete remission; FDG, [¹⁸F]fluorodeoxyglucose; PET, positron emission tomography; CT, computed tomography; PR, partial remission; SPD, sum of the product of the diameters; SD, stable disease; PD, progressive disease.</p> <p>aus Cheson 2007</p>	Response	Definition	Nodal Masses	Spleen, Liver	Bone Marrow	CR	Disappearance of all evidence of disease	(a) FDG-avid or PET positive prior to therapy; mass of any size permitted if PET negative (b) Variably FDG-avid or PET negative; regression to normal size on CT	Not palpable, nodules disappeared	Infiltrate cleared on repeat biopsy; if indeterminate by morphology, immunohistochemistry should be negative	PR	Regression of measurable disease and no new sites	≥ 50% decrease in SPD of up to 6 largest dominant masses; no increase in size of other nodes (a) FDG-avid or PET positive prior to therapy; one or more PET positive at previously involved site (b) Variably FDG-avid or PET negative; regression on CT	≥ 50% decrease in SPD of nodules (for single nodule in greatest transverse diameter); no increase in size of liver or spleen	Irrelevant if positive prior to therapy; cell type should be specified	SD	Failure to attain CR/PR or PD	(a) FDG-avid or PET positive prior to therapy; PET positive at prior sites of disease and no new sites on CT or PET (b) Variably FDG-avid or PET negative; no change in size of previous lesions on CT			Relapsed disease or PD	Any new lesion or increase by ≥ 50% of previously involved sites from nadir	Appearance of a new lesion(s) > 1.5 cm in any axis, ≥ 50% increase in SPD of more than one node, or ≥ 50% increase in longest diameter of a previously identified node > 1 cm in short axis Lesions PET positive if FDG-avid lymphoma or PET positive prior to therapy	> 50% increase from nadir in the SPD of any previous lesions	New or recurrent involvement
Response	Definition	Nodal Masses	Spleen, Liver	Bone Marrow																							
CR	Disappearance of all evidence of disease	(a) FDG-avid or PET positive prior to therapy; mass of any size permitted if PET negative (b) Variably FDG-avid or PET negative; regression to normal size on CT	Not palpable, nodules disappeared	Infiltrate cleared on repeat biopsy; if indeterminate by morphology, immunohistochemistry should be negative																							
PR	Regression of measurable disease and no new sites	≥ 50% decrease in SPD of up to 6 largest dominant masses; no increase in size of other nodes (a) FDG-avid or PET positive prior to therapy; one or more PET positive at previously involved site (b) Variably FDG-avid or PET negative; regression on CT	≥ 50% decrease in SPD of nodules (for single nodule in greatest transverse diameter); no increase in size of liver or spleen	Irrelevant if positive prior to therapy; cell type should be specified																							
SD	Failure to attain CR/PR or PD	(a) FDG-avid or PET positive prior to therapy; PET positive at prior sites of disease and no new sites on CT or PET (b) Variably FDG-avid or PET negative; no change in size of previous lesions on CT																									
Relapsed disease or PD	Any new lesion or increase by ≥ 50% of previously involved sites from nadir	Appearance of a new lesion(s) > 1.5 cm in any axis, ≥ 50% increase in SPD of more than one node, or ≥ 50% increase in longest diameter of a previously identified node > 1 cm in short axis Lesions PET positive if FDG-avid lymphoma or PET positive prior to therapy	> 50% increase from nadir in the SPD of any previous lesions	New or recurrent involvement																							
16	Erhebung der sekundären und weiterer Zielkriterien	<p>sekundäre Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben definiert als Zeit vom Start der Studienbehandlung bis zum Zeitpunkt des Todes unabhängig von der Todesursache • Rate Complete Response definiert als Anteil der Patienten mit CR basierend auf den „Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma“ beurteilt durch eine unabhängige Auswertungsstelle • Progressionsfreies Überleben definiert als Zeit vom Behandlungsbeginn bis zur ersten Dokumentation der objektiven Tumorprogression oder Tod unabhängig von der Todesursache beurteilt durch eine unabhängige Auswertungsstelle 																									

		<ul style="list-style-type: none"> Duration of Response gemäß IRF definiert als Zeit vom ersten dokumentierten objektiven Ansprechen (CR oder PR) bis zur ersten dokumentierten Tumorprogression oder bis zum Tod <p>weitere Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> Rate der B-Symptomatik-Remission definiert als Anteil der Patienten mit Remission der B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust >10%) von Baseline zu irgendeinem späteren Zeitpunkt während der Behandlung
17	Anzahl der einzuschließenden Patienten pro Gruppe	Approximately 55 patients were to be enrolled in this study. With a sample size of 55, observing 18 (33%) objective responses (CR or PR) would allow us to state with 95% confidence (two-sided) that the true ORR is greater than 20%. Assuming the true ORR is 50%, the study would have over 95% power.
18	Statistische Auswertung	<p>Angaben zur statistischen Auswertung:</p> <ul style="list-style-type: none"> X ITT-Analyse X per-Protokoll-Analyse <input type="checkbox"/> direkter Vergleich der Behandlungsgruppen <input type="checkbox"/> Umgang mit fehlenden Daten (missings) beschrieben X präspezifizierte Subgruppenanalysen <input type="checkbox"/> Interaktionstests <input type="checkbox"/> vorgesehene statistische Auswertung hinreichend beschrieben <p>The two-sided 95% exact confidence interval using the F distribution method given in (Collett 1991) was to be calculated for the rates (e.g. ORR, CR rate and B symptom resolution rate).</p> <p>Duration of response per IRF, progression-free survival (PFS) per IRF, and overall survival (OS) were estimated using Kaplan-Meier methodology. The median duration of response, PFS, OS and their two-sided 95% CIs were calculated.</p>
Ergebnisse		
19	Patientencharakteristika und -fluss	<p>Patientencharakteristika und Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen:</p> <p>Charakteristika der Behandlungsgruppe dargestellt</p>

Table 11-1: Patient demographics and baseline characteristics

	N=58
Age (yr)	
N	58
Mean (SD)	47.7 (16.8)
Median	52.0
Min, Max	14, 76
Gender, n (%)	
Male	33 (57)
Female	25 (43)
Race, n (%)	
American Indian or Alaska Native	0
Asian	1 (2)
Black or African American	7 (12)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0
White	48 (83)
Other	2 (3)
ECOG Performance Status, n (%)	
0	19 (33)
1	38 (66)
2 ^a	1 (2)

a baseline ECOG performance status of 2 was prohibited by protocol. These protocol violations are captured as Inclusion Criteria Not Met in Table 10-1.

	N=58
Pathological diagnosis ^a , n (%)	
Systemic anaplastic large-cell lymphoma (sALCL)	56 (97)
Other	2 (3)
ALK status, n (%)	
Positive	16 (28)
Negative	42 (72)
CD30-positive, n (%)	57 (98)
Median time from initial ALCL diagnosis to first dose in months (min, max)	16.8 (3.7, 186.5)
Stage at initial diagnosis, n (%)	
Stage I	11 (19)
Stage II	13 (22)
Stage III	8 (14)
Stage IV	21 (36)
Unknown	5 (9)
Disease status relative to most recent prior therapy ^b , n (%)	
Relapse	29 (50)
Refractory	29 (50)
Subjects with primary refractory disease ^c , n (%)	36 (62)
Patients who did not achieve an objective response with any prior therapy, n (%)	13 (22)
Median time from most recent relapse to first dose in months (min, max)	1.7 (0.4, 2.9)
Baseline B symptoms ^d , n (%)	17 (29)
Baseline bone marrow lymphoma involvement, n (%)	7 (12)
Baseline malignant cutaneous lesions, n (%)	15 (26)

a By central pathology review

b Relapse=Best response of CR if a patient only had one prior therapy, or best response of CR or PR to most recent prior therapy if a patient had more than one prior therapy; Refractory=Best response of PR, SD or PD if a patient only had one prior therapy, or best response of SD or PD to most recent prior therapy if a patient had more than one prior therapy

c No CR or relapse within 3 months of frontline therapy

d For those with relapsed disease status to most recent prior therapy

e B symptoms present at the time of Cycle 1 Day 1

Patientenfluss und Studienausscheider („drop outs“):

keine Drop-Outs

20	Ergebnisse	<p>Darstellung der Ergebnisse - primäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Objektive Ansprechrate 50 von 58 86% (95% KI: 74,6-93,9) <hr/> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 80%;"></th> <th style="text-align: right; font-weight: normal;">N=58 n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Best Clinical Response</td> </tr> <tr> <td>Complete Remission (CR)</td> <td style="text-align: right;">34 (59)</td> </tr> <tr> <td>Partial Remission (PR)</td> <td style="text-align: right;">16 (28)</td> </tr> <tr> <td>Stable Disease (SD)</td> <td style="text-align: right;">2 (3)</td> </tr> <tr> <td>Progressive Disease (PD)</td> <td style="text-align: right;">3 (5)</td> </tr> <tr> <td>Histology Ineligible (HI)^a</td> <td style="text-align: right;">2 (3)</td> </tr> <tr> <td>Not Evaluable (NE)</td> <td style="text-align: right;">1 (2)</td> </tr> <tr> <td>Objective Response Rate (CR + PR)</td> <td style="text-align: right;">50 (86)</td> </tr> <tr> <td>Disease Control Rate (CR + PR + SD)</td> <td style="text-align: right;">52 (90)</td> </tr> <tr> <td>95% CI^b for Objective Response</td> <td style="text-align: right;">74.6, 93.9</td> </tr> <tr> <td>95% CI^b for Complete Remission</td> <td style="text-align: right;">44.9, 71.4</td> </tr> <tr> <td>95% CI^b for Disease Control</td> <td style="text-align: right;">78.8, 96.1</td> </tr> </tbody> </table> <p>Best response (Cheson 2007) prior to start of any new antitumor treatment (inclusive of stem cell transplant) up through EOT.</p> <p>a Defined as subjects determined to have sALCL by local assessment, but not by central pathology review; scored as non-responder per protocol.</p> <p>b Two-sided 95% exact confidence interval, computed using the F distribution method given by Collett (Collett 1991)</p> <p>Darstellung der Ergebnisse - sekundäre Zielkriterien:</p> <p>Table 11-8: Duration of response for patients with CR per IRF</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 80%;"></th> <th style="text-align: right; font-weight: normal;">N=58</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Number of Patients with Response</td> <td style="text-align: right;">34</td> </tr> <tr> <td>Number of patients with subsequent PD or death</td> <td style="text-align: right;">13</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Duration of Response (months)</td> </tr> <tr> <td>N</td> <td style="text-align: right;">34</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td style="text-align: right;">-</td> </tr> <tr> <td>95% CI^a</td> <td style="text-align: right;">13.0, -</td> </tr> <tr> <td>25th-75th Percentile</td> <td style="text-align: right;">12.9,-</td> </tr> <tr> <td>Min, Max</td> <td style="text-align: right;">0.7,21.7+</td> </tr> </tbody> </table> <p>Note: Duration of response is calculated from the earliest occurrence of either CR or PR</p> <p>a Computed using the method of Brookmeyer and Crowley</p>		N=58 n (%)	Best Clinical Response		Complete Remission (CR)	34 (59)	Partial Remission (PR)	16 (28)	Stable Disease (SD)	2 (3)	Progressive Disease (PD)	3 (5)	Histology Ineligible (HI) ^a	2 (3)	Not Evaluable (NE)	1 (2)	Objective Response Rate (CR + PR)	50 (86)	Disease Control Rate (CR + PR + SD)	52 (90)	95% CI ^b for Objective Response	74.6, 93.9	95% CI ^b for Complete Remission	44.9, 71.4	95% CI ^b for Disease Control	78.8, 96.1		N=58	Number of Patients with Response	34	Number of patients with subsequent PD or death	13	Duration of Response (months)		N	34	Median	-	95% CI ^a	13.0, -	25 th -75 th Percentile	12.9,-	Min, Max	0.7,21.7+
	N=58 n (%)																																													
Best Clinical Response																																														
Complete Remission (CR)	34 (59)																																													
Partial Remission (PR)	16 (28)																																													
Stable Disease (SD)	2 (3)																																													
Progressive Disease (PD)	3 (5)																																													
Histology Ineligible (HI) ^a	2 (3)																																													
Not Evaluable (NE)	1 (2)																																													
Objective Response Rate (CR + PR)	50 (86)																																													
Disease Control Rate (CR + PR + SD)	52 (90)																																													
95% CI ^b for Objective Response	74.6, 93.9																																													
95% CI ^b for Complete Remission	44.9, 71.4																																													
95% CI ^b for Disease Control	78.8, 96.1																																													
	N=58																																													
Number of Patients with Response	34																																													
Number of patients with subsequent PD or death	13																																													
Duration of Response (months)																																														
N	34																																													
Median	-																																													
95% CI ^a	13.0, -																																													
25 th -75 th Percentile	12.9,-																																													
Min, Max	0.7,21.7+																																													

Table 11-9: Progression-free survival per IRF

		N=58
Number of patients with PD or Death, n (%)		32 (55)
Estimated Progression-free Rate ^a at:		
3 months (95% C.I.)		81% (71%,91%)
6 months (95% C.I.)		65% (53%,77%)
9 months (95% C.I.)		58% (45%,71%)
12 months (95% C.I.)		54% (41%,67%)
15 months (95% C.I.)		47% (34%,61%)
18 months (95% C.I.)		42% (28%,56%)
21 months (95% C.I.)		37% (22%,52%)
24 months (95% C.I.)		37% (22%,52%)
Progression-free survival (months)		
N		58
Median		14.3
95% CI ^b		6.9, -
25th-75th Percentile		3.6,-
Min, Max		0.8,23.6+

a As estimated using Kaplan-Meier methods

b Computed using the method of Brookmeyer and Crowley

Table 11-10: Overall survival

		N=58
Number of patients with Death, n (%)		19 (33)
Estimated Overall Survival Rate ^a at:		
3 months (95% C.I.)		93% (87%,100%)
6 months (95% C.I.)		83% (73%,92%)
9 months (95% C.I.)		76% (65%,87%)
12 months (95% C.I.)		70% (59%,82%)
15 months (95% C.I.)		66% (54%,79%)
18 months (95% C.I.)		66% (54%,79%)
21 months (95% C.I.)		66% (54%,79%)
24 months (95% C.I.)		66% (54%,79%)
Overall survival (months)		
N		58
Median		-
95% CI ^b		-, -
25th-75th Percentile		9.4,-
Min, Max		0.8,23.8+

a As estimated using Kaplan-Meier methods.

b Computed using the method of Brookmeyer and Crowley

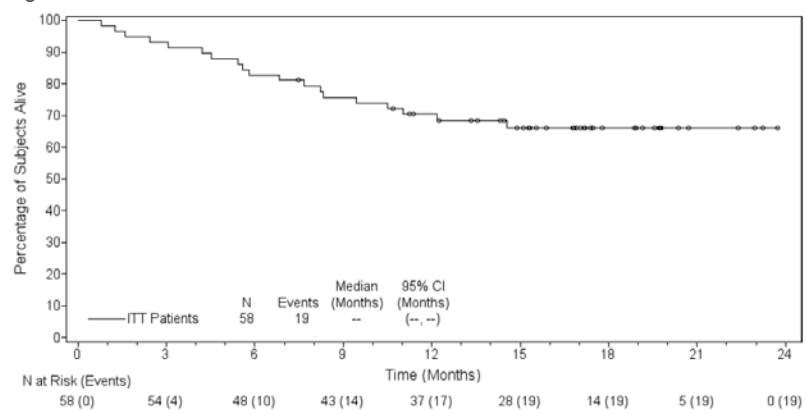
Figure 11-5: Overall survival

		Table 14.2.2.9.1: B symptom Resolution ITT Set - Subset of Patients with any B symptoms at Baseline																								
		All Subjects (N=17)																								
		Number of patients with B symptom resolution ^a , n (%)																								
		14 (82)																								
		95% CI ^b																								
		56.6, 96.2																								
		B symptom resolution time (weeks)																								
		n																								
		14																								
		Mean (STD)																								
		3.78 (2.53)																								
		Median																								
		3.14																								
		Min, Max																								
		0.3, 9.1																								
		Page 1 of 1																								
		<p>Patients with any B symptoms at Baseline were identified as all patients with B symptoms present at the time of Cycle 1 Day 1</p> <p>^a Defined as resolution of all B symptoms at any time during treatment</p> <p>^b Two-sided 95% exact confidence interval, computed using the F distribution method given in Collett (1991).</p>																								
		<p>Of the 17 patients with baseline B symptoms, 15 patients achieved either a CR or PR, 1 patient had PD, and 1 patient was not evaluable for response. B symptom resolution compared with best response was as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> B symptoms resolved in 11 of 11 patients (100%) who had baseline B symptoms and achieved a best response of CR per IRF <input type="checkbox"/> B symptoms resolved in 3 of 4 patients (75%) who had baseline B symptoms and achieved a best response PR by IRF <input type="checkbox"/> No B symptom resolution was observed in the 1 patient who had a best response of PD per IRF <p>As anticipated, these data suggest that there is a relationship between achieving an objective response and resolution of B symptoms.</p>																								
		<p>Table 11-17: Summary of comparison of current PFS per investigator and PFS achieved with the last therapy received prior to study entry</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">Last therapy prior to study entry (N=58) n (%)</th> <th style="text-align: center;">Brentuximab vedotin^c (N=58) n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Number of patients with subsequent event^a, n (%)</td> <td style="text-align: center;">54 (93)</td> <td style="text-align: center;">28 (48)</td> </tr> <tr> <td>Progression-free survival (months)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>N</td> <td style="text-align: center;">57</td> <td style="text-align: center;">58</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td style="text-align: center;">5.9</td> <td style="text-align: center;">14.5</td> </tr> <tr> <td>95% CI^b</td> <td style="text-align: center;">3.9, 8.3</td> <td style="text-align: center;">9.4, -</td> </tr> <tr> <td>25th-75th Percentile</td> <td style="text-align: center;">2.3,13.6</td> <td style="text-align: center;">4.5,-</td> </tr> <tr> <td>Min, Max</td> <td style="text-align: center;">0.3+,111.9</td> <td style="text-align: center;">0.8,23.6+</td> </tr> </tbody> </table> <p>Intra-patient comparison of brentuximab vedotin PFS per investigator and PFS for the last therapy prior to study entry as assessed by the treating physician</p> <p>^a PD is the only eligible event for the last therapy prior to study entry. For brentuximab vedotin, eligible events are PD or death.</p> <p>^b Computed using the method of Brookmeyer and Crowley</p> <p>^c PFS per investigator</p>		Last therapy prior to study entry (N=58) n (%)	Brentuximab vedotin ^c (N=58) n (%)	Number of patients with subsequent event ^a , n (%)	54 (93)	28 (48)	Progression-free survival (months)			N	57	58	Median	5.9	14.5	95% CI ^b	3.9, 8.3	9.4, -	25th-75th Percentile	2.3,13.6	4.5,-	Min, Max	0.3+,111.9	0.8,23.6+
	Last therapy prior to study entry (N=58) n (%)	Brentuximab vedotin ^c (N=58) n (%)																								
Number of patients with subsequent event ^a , n (%)	54 (93)	28 (48)																								
Progression-free survival (months)																										
N	57	58																								
Median	5.9	14.5																								
95% CI ^b	3.9, 8.3	9.4, -																								
25th-75th Percentile	2.3,13.6	4.5,-																								
Min, Max	0.3+,111.9	0.8,23.6+																								
21	Unerwünschte Therapiewirkungen	<p><i>Beschreibung von unerwünschten Therapiewirkungen, Risiken und Komplikationen.</i></p> <p>Adverse events (AEs) were classified by system organ class and preferred term using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA Version 13.0) and graded using the National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 3.</p>																								

UE Übersicht	
Bezeichnung	n (%)
Irgendein UE	58 (100)
Maximaler Schweregrad 1	5 (9)
Maximaler Schweregrad 2	17 (29)
Maximaler Schweregrad 3	21 (36)
Maximaler Schweregrad 4	9 (16)
Maximaler Schweregrad 5	6 (10)
Maximaler Schweregrad ≥ 3	36 (62)
Behandlungsassoziiertes UE	53 (91)
Behandlungsabbruch aufgrund eines UE	16 (28)

UE, die bei $\geq 10\%$ der Patienten aufgetreten sind	
Bezeichnung	n (%)
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)

UE \geq Schweregrad 3 bei ≥ 2 Patienten	
Bezeichnung	n (%)
irgendein Ereignis	36 (62)
Neutropenie	12 (21)
Thrombozytopenie	8 (14)
periphere sensorische Neuropathie	7 (12)

	<table border="1"> <tr><td>Anämie</td><td>4 (7)</td></tr> <tr><td>Anaplastisches großzelliges Lymphom mit t- und null-Zellen-Typ Rezidiv</td><td>3 (5)</td></tr> <tr><td>Müdigkeit</td><td>3 (5)</td></tr> <tr><td>Diarrhoe</td><td>2 (3)</td></tr> <tr><td>Erbrechen</td><td>2 (3)</td></tr> <tr><td>Gewichtsverlust</td><td>2 (3)</td></tr> <tr><td>Hypokalemia</td><td>2 (3)</td></tr> <tr><td>Infektion der Harnwege</td><td>2 (3)</td></tr> <tr><td>Mykose fungoides</td><td>2 (3)</td></tr> <tr><td>Periphere motorische Neuropathie</td><td>2 (3)</td></tr> <tr><td>Schmerzen Extremitäten</td><td>2 (3)</td></tr> <tr><td>Tiefe Venenthrombose</td><td>2 (3)</td></tr> </table> <p>UE, die zum Behandlungsabbruch geführt haben</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung</th> <th>n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>irgendein Ereignis</td><td>16 (28)</td></tr> <tr><td>periphere sensorische Neuropathie</td><td>6 (10)</td></tr> <tr><td>Akutes Nierenversagen</td><td>1 (2)</td></tr> <tr><td>Anaplastisches großzelliges Lymphom mit T- und Null-Zellen-Typ Rezidiv</td><td>1 (2)</td></tr> <tr><td>Anstieg Transaminase</td><td>1 (2)</td></tr> <tr><td>Demyalisierende Polyneuropathie</td><td>1 (2)</td></tr> <tr><td>Dermatitis</td><td>1 (2)</td></tr> <tr><td>Intrakranielle Hämorrhagie</td><td>1 (2)</td></tr> <tr><td>Neuralgie</td><td>1 (2)</td></tr> <tr><td>Nierenversagen</td><td>1 (2)</td></tr> <tr><td>Plötzlicher Tod</td><td>1 (2)</td></tr> <tr><td>Verschluss der Netzhautvene</td><td>1 (2)</td></tr> </tbody> </table> <p>Tod</p> <p>„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.“</p>	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)	Bezeichnung	n (%)	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)	Demyalisierende 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)
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)																																																		
Bezeichnung	n (%)																																																		
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)																																																		
Demyalisierende 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)																																																		

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
SG035-0004	Entfällt ¹	Entfällt ¹	Nein	Nein	Nein	Nein	Hoch

¹Einarmiges Studiendesign ohne Vergleichsgruppe

Bewertung des Verzerrungspotenzials für den primären Endpunkt:

Objektive Ansprechrate:

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SG035-0004	Hoch	Ja ¹	Ja	Nein	Nein	Hoch

¹ Die Beurteilung der Response erfolgte mit Hilfe von im Studienprotokoll definierter und objektiv beurteilter Kriterien durch ein unabhängiges Reviewkomitee

Bewertung des Verzerrungspotenzials weiterer relevanter (sekundären/tertiären) Endpunkte:

Gesamtüberleben:

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SG035-0004	Hoch	Nein	Ja	Nein	Ja ¹	Hoch

¹ zum Analysezeitpunkt unterschiedlich lange Beobachtungszeiträume der Patienten im Langzeit-Followup

Rate der kompletten Remission

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SG035-0004	Hoch	Ja ¹	Ja	Nein	Nein	Hoch

¹ Die Beurteilung der Response erfolgte mit Hilfe von im Studienprotokoll definierter und objektiv beurteilter Kriterien durch ein unabhängiges Reviewkomitee

Ansprechdauer

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SG035-0004	Hoch	Ja ¹	Ja	Nein	Nein	Hoch

¹ Es handelt sich um einen kombinierten klinischen Endpunkt. Die Beurteilung der Response erfolgte mit Hilfe von im Studienprotokoll definierter und objektiv beurteilter Kriterien durch ein unabhängiges Reviewkomitee.

Progressionsfreies Überleben (PFS):

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SG035-0004	Hoch	Ja ¹	Ja	Nein	Ja ²	Hoch

¹ Die Beurteilung der Response erfolgte mit Hilfe von im Studienprotokoll definierter und objektiv beurteilter Kriterien durch ein unabhängiges Reviewkomitee.

² zum Analysezeitpunkt unterschiedlich lange Beobachtungszeiträume der Patienten im Langzeit-Followup

Ereignisfreies Überleben

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SG035-0004	Hoch	Nein	Ja	Nein	Ja ¹	Hoch

¹ zum Analysezeitpunkt unterschiedlich lange Beobachtungszeiträume der Patienten im Langzeit-Followup

Rückgangsrate der B-Symptomatik

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SG035-0003	Hoch	Nein	Ja	Nein	Ja ¹	Hoch

¹ Beobachtungszeitraum unklar