

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

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

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo

Wirkstoff: Brentuximab Vedotin (nAWG)

Datum der Veröffentlichung: 17. Juni 2019

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis	6
Hintergrund.....	8
1 Einführung	9
2 Nutzenbewertung	11
2.1 Fragestellung.....	11
2.2 Zulassungsbegründende Studie.....	11
2.3 Berücksichtigte Studien und Liste der verwendeten Quellen	11
2.4 Studiencharakteristika	12
2.5 Endpunkte und statistische Methoden	17
2.5.1 Patientenrelevanz der Endpunkte.....	17
2.5.2 Charakterisierung der patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte	20
2.5.3 Verzerrungspotential auf Studien und Endpunktebene.....	33
2.5.4 Statistische Methoden.....	34
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen	37
2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation	37
2.6.2 Mortalität.....	40
2.6.3 Morbidität.....	41
2.6.4 Lebensqualität.....	46
2.6.5 Sicherheit	48
3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen.....	53
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Brentuximab Vedotin	53
3.2 Design und Methodik der Studie	53
3.3 Wirksamkeit	56
3.3.1 Mortalität.....	56
3.3.2 Morbidität.....	56
3.4 Lebensqualität	57
3.5 Sicherheit.....	58
4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	60
5 Zusammenfassung der Bewertung	61
Referenzen	64
Anhang	65

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Stadieneinteilung gemäß modifizierter Ann-Arbor-Klassifikation.....	9
Tabelle 2:	Charakterisierung der Studie ECHELON-1	12
Tabelle 3:	Charakterisierung der Interventionen in der Studie ECHELON-1	15
Tabelle 4:	Protokolländerungen	16
Tabelle 5:	Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte der Studie ECHELON-1.....	17
Tabelle 6:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität	20
Tabelle 7:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität	21
Tabelle 8:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität	29
Tabelle 9:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit.....	30
Tabelle 10:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte	32
Tabelle 11:	Verzerrungspotential der Studie ECHELON-1 und der bewertungsrelevanten Subgruppe Stadium IV	33
Tabelle 12:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte für die bewertungsrelevante Subgruppe der Studie ECHELON-1	33
Tabelle 13:	Relevante Analysepopulationen	35
Tabelle 14:	Allgemeine Angaben der Studie ECHELON-1 und der zulassungskonformen Subgruppe.....	37
Tabelle 15:	Charakterisierung der Population der Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1	38
Tabelle 16:	Gesamtüberleben; Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1.....	40
Tabelle 17:	mPFS gemäß IRF; Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1	41
Tabelle 18:	Vollständige Remission gemäß IRF; Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1	42
Tabelle 19:	Dauer der vollständigen Remission gemäß IRF; Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1	43
Tabelle 20:	EQ-5D-VAS; Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1	43
Tabelle 21:	Symptom-Skalen und Symptom-Items des EORTC QLQ-C30; Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1	44
Tabelle 22:	Skalen der Lebensqualität des EORTC QLQ-C30; Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1	46
Tabelle 23:	Zusammenfassung der UE; Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1	48
Tabelle 24:	UE jeglichen Schweregrades mit Inzidenz ≥ 10 % in einem Studienarm; Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1	48
Tabelle 25:	SUE mit Inzidenz ≥ 5 % in einem Studienarm; Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1	50

Tabelle 26: UE von besonderem Interesse; Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1	51
Tabelle 27: Rückbildung der peripheren Neuropathien; Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1, Datenschnitt 20.04.2017	52
Tabelle 28: Zusammenfassung der Ergebnisse der bewertungsrelevanten Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1; Datenschnitt 20.04.2017.....	61
Tabelle 29: Revidierte Ansprechkriterien für maligne Lymphome gemäß Cheson et al. 2007....	65

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben, Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1	40
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für mPFS, Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1	42

Abkürzungsverzeichnis

A+AVD	Brentuximab Vedotin plus Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin
ABVD	Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin
BEACOPP	Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Prednison
CD30	Cluster of Differentiation 30
CR	Vollständige Remission
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DFS	Krankheitsfreies Überleben
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EFS	Ereignisfreies Überleben
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30
EoT	Behandlungsende
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FACT/GOG-Ntx	Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HL	Hodgkin-Lymphom
IPFP	International Prognostic Factor Project
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRF	Unabhängiges Prüfkomitee
KI	Konfidenzintervall
LS	Least Squares
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mPFS	modifiziertes Progressionsfreies Überleben
ORR	Objektive Ansprechrage
OS	Gesamtüberleben
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben
PR	Partielle Remission
PT	Preferred Term/s
pU	pharmazeutischer Unternehmer

RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardisierter MedDRA-Query
SOC	Systemorganklasse/n
SSQ	Spezieller Such-Query
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
TTNT	Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie
TTSNT	Zeit bis zur zweiten antineoplastischen Folgetherapie
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
WHO	Weltgesundheitsorganisation

Hintergrund

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

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 11 1. Halbs. 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 12 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 Vedotin zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) 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 Brentuximab Vedotin in seiner Sitzung am 12. Juni 2019 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 6. März 2019 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

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

Die Nutzenbewertung wird am 17. Juni 2019 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. 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.

1 Einführung

Das Hodgkin-Lymphom (HL) ist eine maligne Erkrankung des Lymphsystems. Zum Zeitpunkt der Diagnose werden bei ca. 70 % der Patientinnen und Patienten schmerzlose Lymphknotenschwellungen festgestellt, welche vor allem am Hals, oberhalb des Schlüsselbeines, in den Achselhöhlen oder in den Leisten auftreten. Bei ca. einem Drittel der Erkrankten kommt es zu einer Lymphknotenschwellung hinter dem Brustbein. Begleitend treten bei etwa einem Drittel der Erkrankten unspezifische Allgemeinsymptome wie Leistungsknick, Müdigkeit und Schwächegefühl auf. Insbesondere das Vorliegen oder Fehlen einer B-Symptomatik (Fieber über 38° C, Nachtschweiß mit Wäschewechsel, ungewollter Gewichtsverlust von $\geq 10\%$ des Körpergewichts innerhalb von 6 Monaten) hat direkten Einfluss auf die Stadieneinteilung (siehe Tabelle 1) [8].

Tabelle 1: Stadieneinteilung gemäß modifizierter Ann-Arbor-Klassifikation

Stadium	Beschreibung
I	<ul style="list-style-type: none"> • Befall einer Lymphknotenregion oder • Ein einziger lokalisierter Befall außerhalb des lymphatischen Systems
II	<ul style="list-style-type: none"> • Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells oder • Lokalisierter Befall außerhalb des lymphatischen Systems und von Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells
III	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen bzw. von Organen außerhalb des lymphatischen Systems auf beiden Seiten des Zwerchfells
IV	Nicht lokalisierter, diffuser oder disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von lymphatischem Gewebe
Zusatz A	Es liegen keine B-Symptome vor.
Zusatz B	Es liegen B-Symptome vor (Fieber $> 38^\circ\text{C}$ u./o. Nachtschweiß u./o. Gewichtsverlust).

Je nach Befallsmuster kann z. B. bei mediastinalen Lymphknotenschwellungen Reizhusten oder Dyspnoe auftreten. Organbeteiligungen können sich äußern als Hepatomegalie oder Splenomegalie, Befall des Knochenmarks mit Veränderungen des Blutbildes, neurologische oder endokrine Störungen [8].

Die histologische Klassifikation des HL erfolgt nach der WHO-Klassifikation:

- Nodulär-lymphozytenprädominantes HL (ca. 5 % der Fälle)
- Klassisches HL (95 % der Fälle), unterteilt in vier Subtypen:
 - Nodulär-sklerosierend (65 % der Fälle)
 - Mischtyp (25 % der Fälle)
 - lymphozytenreich (4 % der Fälle)
 - lymphozytenarm (1 % der Fälle)

Zur Abschätzung der Prognose von Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem HL wurde u. a. ein klinisches 7-Punkte-Scoring-System (International Prognostic Factor Project, IPFP) entwickelt, welches folgende sieben Risikofaktoren umfasst [6]:

- Serumalbumin $< 4\text{ g/dl}$
- Hämoglobin $< 10,5\text{ g/dl}$
- männlich

- Krankheitsstadium IV
- Alter \geq 45 Jahre
- Leukozytose (Leukozyten \geq 15.000 mm³)
- Lymphozytopenie (Lymphozyten $<$ 600 mm³ oder $<$ 8 % der Leukozytenzahl)

Brentuximab Vedotin

Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®) ist ein Wirkstoff bestehend aus einem monoklonalen CD30-Antikörper, der an ein zytotoxisches Molekül (Monomethylauristatin E) gebunden ist. Das Monomethylauristatin E wird mit dem monoklonalen Antikörper in die CD30-positiven Krebszellen geschleust und unterbindet die Zellteilung, was das Absterben der Krebszellen herbeiführt.

2 Nutzenbewertung

2.1 Fragestellung

Brentuximab Vedotin (Adcetris®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits 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. Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation:

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD).

2.2 Zulassungsbegründende Studie

Pivotaler Studie gemäß EPAR

ECHELON-1: A Randomized, Open-label, Phase 3 Trial of A+AVD Versus ABVD as Frontline Therapy in Patients With Advanced Classical Hodgkin Lymphoma (NCT01712490).

2.3 Berücksichtigte Studien und Liste der verwendeten Quellen

Der pU legt in seinem Dossier die Ergebnisse der Subgruppenanalyse gemäß dem Anwendungsgebiet für die HL-Patientinnen und -Patienten mit Stadium IV der pivotalen Studie ECHELON-1, in der die Stadien III und IV eingeschlossen wurden, vor. Dem Vorgehen des pU wird gefolgt und zur Bewertung des Zusatznutzens für Brentuximab Vedotin folgende Unterlagen herangezogen:

- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie ECHELON-1 [9] einschließlich Zusatzanalysen für die bewertungsrelevante Subgruppe [10]
- Herstellerdossier zu Brentuximab Vedotin
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [4]

2.4 Studiencharakteristika

Die Bewertung des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin basiert auf einer Subgruppenanalyse der Zulassungsstudie ECHELON-1, die nachfolgend in den Tabellen 2 und 3 charakterisiert wird.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie ECHELON-1

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Die Studie ECHELON-1 ist eine multizentrische, offene, randomisiert kontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign (1:1) zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Brentuximab Vedotin in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (A+AVD) im Vergleich zu Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin (ABVD) in der Behandlung therapienaiver Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem klassischen HL im Alter von ≥ 18 Jahren.</p> <p>Die Randomisierung der Patientinnen und Patienten erfolgte stratifiziert nach folgenden Faktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Region (Nord- und Südamerika vs. Europa vs. Asien) • Anzahl IPFP-Risikofaktor (0–1 vs. 2–3 vs. 4–7) <p>Als primäres Zielkriterium wurde das modifizierte progressionsfreie Überleben (mPFS) definiert.</p> <p>Die Studie gliederte sich in folgende Studienperioden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung • Behandlungsperiode bestehend aus maximal sechs 28-tägigen Therapiezyklen mit einer Krankheitsbewertung (CT und PET) nach zwei Zyklen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Deauville-Score ≤ 4 bei PET-Untersuchung zu Zyklus 2, Tag 25: Fortsetzen der medikamentösen Behandlung gemäß Randomisierung (A+AVD oder ABVD) ○ Deauville-Score 5 bei PET-Untersuchung zu Zyklus 2, Tag 25: Erhalt einer alternativen Therapie nach Ermessen des ärztlichen Studienpersonals für den Rest der Dauer der geplanten Erstlinientherapie • Nachbeobachtung: alle 3 Monate für die ersten 36 Monate im Follow-up, danach alle 6 Monate bis zum Studienende (Studienende bei Erreichen von 112 OS-Ereignissen, ca. 5 Jahre nach Einschluss der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten) <p>Die OS-Nachbeobachtung der Studie ist noch nicht abgeschlossen.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer oder Frauen ≥ 18 Jahre • Nicht vorbehandeltes HL im Ann-Arbor-Stadium III oder IV • Histologische Bestätigung eines klassischen HL entsprechend der aktuellen WHO-Klassifikation: <ul style="list-style-type: none"> ○ nodulär-sklerosierender Typ, ○ Mischtyp, ○ lymphozytenreicher Typ, ○ lymphozytenarmer Typ oder ○ nicht weiter spezifiziertes klassisches HL • ECOG-PS ≤ 2 • Radiologisch dokumentierte zweidimensional messbare Erkrankung (bevorzugt durch Spiral-CT) entsprechend der überarbeiteten Kriterien von Cheson et al. 2007 • Laborwerte innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation: <ul style="list-style-type: none"> ○ Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1.500/\mu\text{l}$, außer bei bekannter Knochenmarkbeteiligung des HL ○ Thrombozytenzahl $\geq 75.000/\mu\text{l}$, außer bei bekannter Knochenmarkbeteiligung des HL ○ Gesamtbilirubin $< 1,5 \times \text{ULN}$, außer bei bekannter Erhöhung aufgrund eines Gilbert-Syndroms

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ ALT oder AST < 3 x ULN. AST und ALT können bis auf das 5-fache des ULN erhöht sein, wenn die Erhöhung in einer Leberbeteiligung des HL begründet ist ○ Serum-Kreatinin < 2,0 mg/dl und/oder Kreatinin-Clearance oder berechnete Kreatinin-Clearance ≥ 40 ml/Minute ○ Hämoglobin ≥ 8 g/dl <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nodulär-lymphozytenprädominantes HL • Schwerwiegende psychiatrische Erkrankung, die nach Ansicht des Studienpersonals potentiell mit der Durchführung der Behandlung entsprechend des Prüfplans interferieren könnte • Bekannte zerebrale oder meningeale Erkrankung (HL oder andere Ätiologie) einschließlich Anzeichen oder Symptome einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML) • Symptomatische neurologische Erkrankung, die die normalen Aktivitäten des täglichen Lebens beeinträchtigt oder eine medikamentöse Therapie erfordert • Sensorische oder motorische periphere Neuropathie • Aktive systemische virale, bakterielle oder fungale Infektion, die innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation eine systemische antibiotische Therapie erfordert • Vorangegangene immunsuppressive Chemotherapie, therapeutische Bestrahlung oder andere Immuntherapien innerhalb von 12 Wochen vor erster Studiendosis • Überempfindlichkeit gegenüber rekombinanten Proteinen, murinen Proteinen oder einem Bestandteil der Studienmedikation • Bekannter positiver HIV-Status, bekannte Hepatitis-B-Antigen-Positivität oder bekannte oder vermutete Hepatitis-C-Infektion • Diagnose oder Behandlung eines anderen Malignoms innerhalb von 3 Jahren vor der ersten Dosis oder früher diagnostiziertes anderes Malignom und Anzeichen für residuale Erkrankung; Erkrankte mit nicht-melanösem Hautkrebs oder jeder Art Carcinoma in situ wurden nicht ausgeschlossen, wenn eine komplette Resektion durchgeführt wurde • Eine der folgenden kardiovaskulären Erkrankungen oder Parameter innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Dosis der Studienmedikation <ul style="list-style-type: none"> ○ Linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 50 % ○ Myokardinfarkt innerhalb von 2 Jahren vor Randomisierung ○ Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III oder IV ○ Nachweis einer aktuellen unkontrollierten kardiovaskulären Störung einschließlich kardialen Arrhythmien, dekompensierter Herzinsuffizienz, Angina pectoris oder EKG-Nachweis von akuter Ischämie oder aktiven Überleitungsstörungen
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	<p>Interventionsgruppe: A+AVD</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisierte Patientinnen und Patienten: N = 664 <ul style="list-style-type: none"> ○ Subgruppe Stadium IV: N = 425 <p>Kontrollgruppe: ABVD</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisierte Patientinnen und Patienten: N = 670 <ul style="list-style-type: none"> ○ Subgruppe Stadium IV: N = 421
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Ort 218 Zentren in 21 Ländern (Asien/Pazifik, Europa, Lateinamerika, Nordamerika)</p> <p>Studienzeitraum</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschluss erste/r Patient/in: 09.11.2012 • Einschluss letzte/r Patient/in: 13.01.2016 laut Modul 4 • Datenschnitt <ul style="list-style-type: none"> ○ finale mPFS-Analyse und OS-Interimsanalyse: 20.04.2017 ○ finale OS-Analyse: noch ausstehend

Charakteristikum	Beschreibung
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt mPFS gemäß IRF-Bewertung</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (Haupt-Sekundärendpunkt) • Anteil der Patientinnen und Patienten mit vollständiger Remission (CR) gemäß IRF-Beurteilung am Ende der randomisierten Behandlung (A+AVD bzw. ABVD) • UE, SUE, klinische Laborparameter und Vitalparameter • Ereignisfreies Überleben • Krankheitsfreies Überleben • Objektive Ansprechrate • Dauer des Ansprechens • Dauer der vollständigen Remission • Anteil der Patientinnen und Patienten ohne CR, die eine Bestrahlung erhielten • CR-Rate am Ende der Erstlinien-Therapie • Anteil der Patientinnen und Patienten mit PET-Negativität nach Therapiezyklus 2 • EORTC QLQ-C30 • Pharmakokinetik • Vorhandensein von antitherapeutischen Antikörpern gegen Brentuximab Vedotin <p>Exploratorische Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • FACIT-Dyspnea 10 • Serum-Konzentration von AVD bei ABVD- bzw. A+AVD-Behandelten • Anteil der lebenden Patientinnen und Patienten ohne HL nach 3 und 5 Jahren • Anteil der Therapiewechsler nach Therapiezyklus 2 • Qualitative und semiquantitative Werte für Marker wie z. B. CD30-Expression und Infiltration der CD68+-Zellen in Tumorproben, die vor und nach der Behandlung mit Brentuximab Vedotin gewonnen wurden • Serum-Konzentration der Krankheitsmarker wie z. B. löslicher CD30-Rezeptor, Level an potentiellen Resistenzmarkern im Gewebe wie Tubulin und Expressionsmuster und Genom-Mutationen von Fc_{neo}- und Fc_γ-Rezeptoren • FACT/GOG-Ntx • Patientenberichtete Gesundheits-Nutzwerte gemäß EQ-5D • Inanspruchnahme medizinischer Leistungen • Inzidenz von Schwangerschaften (bei Patientinnen oder Partnerinnen von Patienten) in jedem Behandlungsarm zum Zeitpunkt der Studienbeendigung
Subgruppenanalysen	<p>Für mPFS geplante Subgruppenanalysen gemäß SAP</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 60 vs. ≥ 60 Jahre) • Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien) • Anzahl an IPFP-Risikofaktoren (0–1 vs. 2–3 vs. 4–7) • Krebsstadium zu Baseline (Stadium III vs. Stadium IV) • B-Symptome zu Baseline (ja vs. nein) • Zyklus-2-PET (positiv vs. negativ) • Zyklus-2-PET (Deauville-Score < 5 vs. Deauville-Score 5) • Erhalt einer alternativen Erstlinientherapie (ja vs. nein) • Extranodale Stellen zu Baseline (0 vs. 1 vs. > 1)

Abkürzungen: A+AVD: Brentuximab Vedotin plus Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CD30: Cluster of Differentiation 30; CR: Vollständige Remission; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; EQ-5D: EuroQoL-5-Dimensions-Fragebogen; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FACT/GOG-Ntx: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity; HL: Hodgkin-Lymphom; IPFP: International Prognostic Factor Project; IRF: Unabhängiges Prüfkomitee; mPFS: modifiziertes Progressionsfreies Überleben; NYHA: New York Heart Association; OS: Gesamtüberleben; PET: Positronen-Emissions-Tomographie; SAP: Statistischer Analyseplan; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se; ULN: Upper Limit of Normal; WHO: Weltgesundheitsorganisation.

Tabelle 3: Charakterisierung der Interventionen in der Studie ECHELON-1

Intervention: A+AVD	Kontrolle: ABVD
<ul style="list-style-type: none"> • Brentuximab Vedotin (A) 1,2 mg/kg plus • Doxorubicin (A) 25 mg/m², • Vinblastin (V) 6 mg/m² • Dacarbazin (D) 375 mg/m² <p><u>Anwendung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • an den Tagen 1 und 15 jedes 28-tägigen Zyklus über maximal 6 Therapiezyklen¹⁾ • Verabreichung i.v.; Brentuximab-Vedotin-Applikation 1 Stunde nach Gabe von AVD als 30-minütige Infusion. • Nach Einschluss von > 86 % der Patientinnen und Patienten: Empfehlung der Prämedikation mit G-CSF²⁾ <p><u>Dosisanpassungen</u> Dosisanpassungen und Behandlungsabbrüche gemäß Empfehlungen der Fachinformationen³⁾</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Doxorubicin (A) 25 mg/m² • Bleomycin (B) 10 Einheiten/m² • Vinblastin (V) 6 mg/m² • Dacarbazin (D) 375 mg/m² <p><u>Anwendung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • an den Tagen 1 und 15 jedes 28-tägigen Zyklus über maximal 6 Therapiezyklen¹⁾ • Verabreichung i.v. • keine routinemäßige Prämedikation <p><u>Dosisanpassungen</u> Dosisanpassungen und Behandlungsabbrüche gemäß Empfehlungen der Fachinformationen</p>
<p>Nicht erlaubte Medikationen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche Frontline-Chemotherapie zur Induktion einer Remission (außer ABVD oder AVD), es sei denn auf Basis eines Deauville-Score von 5 bei PET-Untersuchung zu Zyklus 2 Tag 25. • Gleichzeitige Verwendung von Brentuximab Vedotin und Bleomycin hat zu einer erhöhten pulmonalen Toxizität im Vergleich zu Bleomycin allein geführt. Die Verabreichung von Brentuximab Vedotin und Bleomycin war daher kontraindiziert. <p>Erlaubte Begleitmedikation bzw. Verfahren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Strahlentherapie bei Patientinnen und Patienten mit PR und PET-positiver Erkrankung nach Abschluss der Erstlinientherapie (gemäß EoT-Untersuchung [3–7 Wochen nach letzter Studienmedikationsdosis]) • Topische, inhalative und ophthalmische Steroide • Kortikosteroide im Rahmen der Chemotherapie-Prämedikation oder zur Behandlung des HL nach lokalen Standards • Begleitende Hormontherapie, sofern stabile Dosis seit ≥ 1 Monat vor Studieneinschluss • Thrombozyten- und/oder rote Blutkörperchen unterstützende Wachstumsfaktoren oder Transfusionen • Kolonie-stimulierende Faktoren bei Neutropenie 	

¹⁾ Patientinnen und Patienten mit Deauville-Score 5 gemäß PET-Untersuchung zu Zyklus 2 Tag 25 konnten nach dem 2. Zyklus für den Rest der Erstlinientherapie zu einer alternativen Therapie nach Wahl der Ärztin / des Arztes wechseln (Therapiemodifikation vor Beendigung der Erstlinientherapie).

²⁾ Eine Prämedikation mit G-CSF war gemäß Protokoll nicht vorgesehen. Allerdings war die Gabe von Wachstumsfaktoren (G-CSF) im Falle einer Neutropenie-Entwicklung erlaubt (siehe erlaubte Begleitmedikation). Als ein Ergebnis des Ad-hoc-Safety Review-Meetings wurde vom unabhängigen Daten-Monitoring-Komitee am 18.03.2015 die prophylaktische G-CSF-Gabe für alle Patientinnen und Patienten des A+AVD-Arms ab Zyklus 1 empfohlen. Diese Empfehlung wurde am 10.04.2015 per Dear Investigator Letter kommuniziert (1 Monat nach der letzten Protokolländerung, zu der bereits 86 % der Patientinnen und Patienten eingeschlossen waren).

³⁾ Zusätzlich wurde im Protokoll definiert, dass die Dosis Brentuximab Vedotin bei Auftreten von Therapie-assoziierten Toxizitäten wie folgt angepasst werden sollte:

- Nicht-hämatologische Toxizität (Neuropathie ausgeschlossen):
 - Grad ≤ 2: Beibehalten von Dosis und Behandlungsintervall.
 - Grad ≥ 3: Beibehalten der Dosis bis die Toxizität sich auf ≤ Grad 2 aufgelöst hat oder zum Baseline-Wert zurückgekehrt ist. Patienten, die klinisch unauffällige Anomalien in den Elektrolyt-Laborwerten der Grade 3 oder 4 entwickeln, konnten die Studienbehandlung ohne Unterbrechung fortsetzen.
- Hämatologische Toxizität:
 - Grad ≤ 2: Beibehalten von Dosis und Behandlungsintervall.
 - Grad ≥ 3: Bei Neutropenie Gabe von G-CSF oder GM-CSF gemäß Richtlinien des Prüfzentrums, bei Thrombozytopenie-Blutplättchentransfusion und/oder Verfahren gemäß Richtlinien des Prüfzentrums, bei Anämie Vorgehen gemäß Richtlinien des Prüfzentrums.

- Periphere Neuropathie:
 - Grad 1: Beibehalten von Dosis und Behandlungsintervall.
 - Grad 2: Wiederaufnahme der Behandlung mit reduzierter Dosis von 0,9 mg/kg.
 - Grad 3: Aussetzen der Behandlung mit Brentuximab Vedotin bis Toxizität auf \leq Grad 2 verringert, Wiederaufnahme der Behandlung mit reduzierter Dosis von 0,9 mg/kg (wenn bereits Behandlung mit 0,9 mg/kg erfolgte, war Konsultation des Sponsors notwendig).
 - Grad 4: Abbruch der Behandlung mit Brentuximab Vedotin.

Abkürzungen: A+AVD: Brentuximab Vedotin plus Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; EoT: Behandlungsende; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; GM-CSF: Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierende Faktor; PET: Positronen-Emissions-Tomographie; PR: Partielle Remission

Protokolländerungen

Die Originalversion des Studienprotokolls vom 29. März 2012 wurde durch sieben Amendments geändert bzw. ergänzt. Die Protokollanpassungen wurden bis einschließlich Version 5 vor Einschluss der ersten Patientinnen und Patienten vorgenommen. Unter Protokollversion 5 (=°Amendment 4) wurden 615 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Ein Patient wurde unter Protokollversion 6, 536 Patientinnen und Patienten unter Version 7 und 182 unter Version 8 eingeschlossen. Die wesentlichen Änderungen der Protokollversionen, die nach Studienbeginn erstellt wurden, sind nachfolgend aufgeführt. Insgesamt enthalten die Protokolländerungen keine verzerrungspotential relevanten Aspekte.

Tabelle 4: Protokolländerungen

Protokollversion	Wesentliche Änderungen
Version 6 vom 06.02.2014 Erstellung nach Einschluss von 615 Patientinnen und Patienten	<ul style="list-style-type: none"> • Vereinheitlichung der Definition des Begriffs „nicht erhaltene Dosis der Studienmedikation“ in beiden Behandlungsgruppen. Klarstellung, dass sich der Begriff „nicht erhaltene Dosis der Studienbehandlung“ auf die Applikation der gesamten Studienbehandlung bezieht und nicht nur auf eine einzelne Substanz wie z. B. das Absetzen von Bleomycin wegen pulmonaler Toxizität. • Akute Pankreatitis und Hepatotoxizität wurden als potentielle Risiken einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin ergänzt. • Die prophylaktische Gabe von Antiemetika wurde gestattet.
Version 7 vom 27.05.2014 Erstellung nach Einschluss von 616 Patientinnen und Patienten	<p>Das Ausschlusskriterium „bekannte pulmonale Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität mehr als 25 % geringer als der normale erwartete Wert“ wurde gestrichen. Begründung: Die pulmonale Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität spiegelt die pulmonale Reserve nicht exakt wider. Patientinnen und Patienten, die auf Basis der pulmonalen Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität aus der Studie ausgeschlossen wurden, wurden anschließend in der Regel außerhalb der Studie mit ABVD behandelt.</p>
Version 8 vom 02.03.2015 Erstellung nach Einschluss von 1.152 Patientinnen und Patienten	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung der geplanten Fallzahl von 1.040 auf 1.240 Patientinnen und Patienten (620 pro Behandlungsarm), Verlängerung der erwarteten Einschlussperiode von 2 auf 3 Jahre und Erhöhung der geschätzten Anzahl an Studienzentren auf 250. • Anpassung des Zeitpunkts der Interims-OS-Analyse an den Zeitpunkt der finalen mPFS-Analyse. • Revision des Zeitpunkts der finalen OS-Analyse.

2.5 Endpunkte und statistische Methoden

Laut SGB V § 35a Absatz^o1 Satz^o11 1.°Halbs. gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Im folgenden Kapitel werden schrittweise die Eignung der vorgelegten Endpunkte hinsichtlich Patientenrelevanz, Operationalisierung, Validität, Verzerrungspotential und statistischer Auswertung beurteilt.

2.5.1 Patientenrelevanz der Endpunkte

Tabelle 5: Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte der Studie ECHELON-1

Endpunkt	Kategorie	Durch den pU als patientenrelevant bewertet	In der Nutzenbewertung als patientenrelevant bewertet
Gesamtüberleben	Mortalität	Ja	Ja
Therapieversagen (mPFS) ¹⁾	Morbidität	Ja	Nein ²⁾
Progressionsfreies Überleben		Ja	Nein
Vollständige Remission		Ja	Unklar ²⁾
Ereignisfreies Überleben		Ja	Nein
Krankheitsfreies Überleben		Ja	Nein
Objektive Ansprechrate		Ja	Nein
Dauer des Ansprechens		Ja	Nein
Dauer der vollständigen Remission		Ja	Unklar ²⁾
Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie		Ja	Nein
Zeit bis zur 2. antineoplastischen Folgetherapie		Ja	Nein
EORTC-QLQ-C30-Symptomskalen		Ja	Ja
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)		Ja	Ja
FACIT-Dyspnea 10		-	Ja
FACT/GOG-Ntx-Subskala		-	Ja
EORTC-QLQ-C30-Funktionsskalen u. Skala für allgemeinen Gesundheitsstatus / Lebensqualität	Lebensqualität	Ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja ³⁾

¹⁾ Primärer Endpunkt.

²⁾ Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

³⁾ Patientenrelevanz von Laborparametern unklar.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FACT/GOG-Ntx: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity; mPFS: modifiziertes Progressionsfreies Überleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abweichend von der Einschätzung des pU werden folgende Endpunkte in der vorliegenden Operationalisierung und Indikation nicht als patientenrelevant eingeschätzt:

- Therapieversagen: modifiziertes Progressionsfreies Überleben (mPFS): Diskussion der Patientenrelevanz siehe Tabelle 7.
- Progressionsfreies Überleben (PFS): Das PFS umfasst die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod oder bis zur Progression gemäß der Beurteilung des a) IRF (unabhängiges Prüfkomitee) bzw. b) ärztlichen Studienpersonals entsprechend der Ansprechkriterien für maligne Lymphome nach Cheson et al. (2007) [2]. Der Endpunkt wurde post hoc definiert. Das PFS ist ein kombinierter Endpunkt aus Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkten, wobei die Komponente Tod im patientenrelevanten Endpunkt Gesamtmortalität abgebildet ist. Die Feststellung der Krankheitsprogression erfolgte anhand bildgebender Verfahren ohne Berücksichtigung der für die Patientin bzw. den Patienten spürbaren Symptomatik. Es geht aus der Operationalisierung nicht hervor, ob unter Krankheitsprogression ausschließlich Prognose oder auch Rezidive erfasst wurden. Während Rezidive patientenrelevante Ereignisse bei einem potentiell kurativen Therapieansatz sind, wird eine Krankheitsprogression nicht als patientenrelevant bewertet. Eine Krankheitsprogression ist in der vorliegenden Operationalisierung und im vorliegenden Anwendungsgebiet kein geeignetes Ereignis zur Abbildung des Scheiterns der potentiellen Kuration. Patientinnen und Patienten, bei denen eine Krankheitsprogression festgestellt wurde, stehen weitere Therapieoptionen zur Verfügung, die eine kurative Intention haben. In der Definition der Ansprechkriterien gemäß Cheson et al. (2007) werden Krankheitsprogression und Rezidive zusammengefasst. Demnach ist bei Anwendung der Cheson-Kriterien ohne weitere Differenzierung unklar, welche Situation dem erfassten Ereignis zugrunde lag. Zusammenfassend wird PFS als nicht patientenrelevant bewertet.
- Ereignisfreies Überleben (EFS): Das EFS wurde operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Therapieversagen jeder Ursache. Ereignisse des Therapieversagens für EFS waren:
 - Krankheitsprogression entsprechend den Ansprechkriterien für maligne Lymphome,
 - vorzeitiger Behandlungsabbruch der randomisierten Behandlung unabhängig von der Ursache oder
 - Tod jeder Ursache.
 Das EFS ist damit ein kombinierter Endpunkt aus Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkten, wobei die Komponente Tod im patientenrelevanten Endpunkt Gesamtmortalität abgebildet ist. Die EFS-Teilkomponente Krankheitsprogression wird als nicht patientenrelevant bewertet (siehe PFS). Die Teilkomponente vorzeitiger Behandlungsabbruch der randomisierten Behandlung unabhängig von der Ursache kann auch Ereignisse umfassen, die nicht ausschließlich auf den therapeutischen Effekt zurückzuführen sind. Die Ursachen für einen vorzeitigen Behandlungsabbruch wurden nicht berichtet. Die Teilkomponente vorzeitiger Behandlungsabbruch wird als nicht patientenrelevant bewertet. Insgesamt umfasst das EFS patientenrelevante und nicht patientenrelevante Ereignisse und wird daher als nicht patientenrelevant bewertet. Das EFS stellt in der vorliegenden Definition keine geeignete Operationalisierung für ein Scheitern einer potentiellen Kuration dar.
- Krankheitsfreies Überleben (DFS): Das DFS wurde definiert als Zeit ab vollständiger Remission (CR) bis zum Rezidiv, Tod aufgrund des Lymphoms oder akuter Toxizität der Behandlung. Das DFS bezieht sich auf die Patientinnen und Patienten, die eine CR erreicht haben.

Das DFS ist ein kombinierter Endpunkt aus Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkten. Rezidive sind bei einem potentiell kurativen Therapieansatz patientenrelevant. Die DFS-Teilkomponente Lymphom-bedingter Tod bildet nur einen Teil der Gesamt mortalität ab. Aufgrund der Einschränkung auf Lymphom-bedingten Tod und der fehlenden Berücksichtigung der Todesereignisse anderer Ursache wird diese Teilkomponente als nicht patientenrelevant erachtet. Da keine Informationen zur Erhebung des Lymphom-bedingten Todes vorliegen, ist zudem deren Validität unklar. Hinsichtlich der Teilkomponente akute Toxizität der Behandlung wird aus der Operationalisierung nicht ersichtlich, welche Ereignisse damit erfasst wurden und welche Konsequenz sie für die Patientinnen und Patienten hatten. Insgesamt umfasst das DFS patientenrelevante und nicht patientenrelevante Ereignisse und wird daher als nicht patientenrelevant eingeschätzt.

- Objektive Ansprechrate (ORR): Die ORR wurde definiert als die Summe aus CR und partieller Remission (PR) basierend auf PET- und CT-Untersuchungen. Eine partielle Remission wird aufgrund der gemäß Definition weiterhin bestehenden Erkrankung als nicht patientenrelevant bewertet (zur Patientenrelevanz der Teilkomponente CR siehe Tabelle 7).
- Dauer des Ansprechens: Die Dauer des Ansprechens umfasst die Zeit ab der ersten Dokumentation eines objektiven Ansprechens (CR oder PR) bis zum Rezidiv/Progress bei Patientinnen und Patienten mit objektivem Ansprechen. Rezidive stellen bei potentiell kurativen Therapieansätzen in Abhängigkeit der Operationalisierung einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Rezidive setzen eine krankheitsfreie Zeit voraus. Durch die Einbeziehung von Patientinnen und Patienten mit PR ist für einen Teil der Patientinnen und Patienten die Krankheitsfreiheit nicht gegeben. Die Dauer des Ansprechens wird als nicht patientenrelevant bewertet.
- Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (TTNT): Die TTNT wurde definiert als Zeit ab Randomisierung bis zur Einleitung einer weiteren antineoplastischen Therapie. Der pU legt mit seinem Dossier zwei Operationalisierungen vor:
 - Zeit bis zur Folgetherapie einschließlich einer folgenden Strahlentherapie.
 - Zeit bis zur Folgetherapie unter Ausschluss einer folgenden Strahlentherapie (d. h. unter ausschließlicher Berücksichtigung von Chemotherapie).

Der Endpunkt TTNT wurde post hoc für das Dossier definiert und ausgewertet. Anhand der vorgelegten Operationalisierung ist nicht zu entnehmen, anhand welcher Kriterien in der Studie ECHELON-1 eine antineoplastische Folgetherapie eingesetzt wurde. Informationen zu den konkreten Gründen, eine weitere Therapie zu beginnen, liegen nicht vor. Ebenso liegen keine Angaben zur Art der Folgetherapien für die bewertungsrelevante Population vor. Die Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie wird daher nicht als patientenrelevanter Endpunkt bewertet.

- Zeit bis zur zweiten antineoplastischen Folgetherapie (TTSNT): Die TTSNT wurde definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zur zweiten antineoplastischen Folgetherapie; Strahlentherapie wurde als Folgetherapie gewertet. Es gelten die gleichen Limitationen wie für TTNT. Die Zeit bis zur zweiten antineoplastischen Folgetherapie wird nicht als patientenrelevanter Endpunkt eingeschätzt.

Die Patientenrelevanz der Endpunkte vollständige Remission und Dauer der vollständigen Remission in der vorliegenden Operationalisierung wird unklar bewertet (Tabelle 7).

In der Studie ECHELON-1 wurde der FACIT-Dyspnea 10 zur Selbsteinschätzung von Atemnot und den funktionellen Auswirkungen auf Alltagsaktivitäten und die FACT/GOG-Ntx-Subskala zur

Selbsteinschätzung neurologischer Symptome eingesetzt. Mit Verweis auf fehlende Informationen bzw. offene Fragen zur Validität der Instrumente wurde in Modul 4 auf die Darstellung dieser Endpunkte verzichtet. Der FACIT-Dyspnea 10 und FACT/GOG-Ntx werden als patientenrelevant eingeschätzt. Die Bewertung der Validität der Instrumente erfolgt in Tabelle 6.

2.5.2 Charakterisierung der patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte

Im Folgenden werden die als patientenrelevant eingeschätzten und ergänzend dargestellten Endpunkte hinsichtlich ihrer Operationalisierung und Validität bewertet. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 6–9.

Tabelle 6: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Endpunktkategorie Mortalität	
Endpunkt	Gesamtüberleben
Operationalisierung	<p>Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod unabhängig von der Ursache. Es werden alle Todesfälle während der Behandlungsperiode und der Nachbeobachtungsperiode bis zum Ende der Studie erfasst.</p> <p><u>Zensierungen</u> Patientinnen und Patienten ohne dokumentierten Tod wurden zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert.</p> <p>Auswertung für das Dossier Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Subgruppe Stadium IV für den Datenschnitt 20.04.2017 (= Zeitpunkt der prädefinierten finalen mPFS-Analyse und OS-Interimsanalyse).</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz Die Erhebung des Endpunkts wird als valide erachtet. Gesamtüberleben stellt einen patientenrelevanten Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) dar und wird in der Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; mPFS: modifiziertes Progressionsfreies Überleben.

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Endpunktkategorie	
Endpunkt	Therapieversagen: modifiziertes Progressionsfreies Überleben (mPFS)
Operationalisierung	<p>Therapieversagen wurde als mPFS gemäß der Bewertung durch ein verblindetes IRF operationalisiert und war definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zur ersten Dokumentation</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. einer progressiven Erkrankung, 2. des Todes jeder Ursache oder 3. bei Patientinnen und Patienten mit einem unvollständigen Ansprechen gemäß IRF (<i>confirmed non-complete responders per IRF</i>): der Erhalt einer anschließenden antineoplastischen Chemo- oder Strahlentherapie für HL (Zweitlinientherapie) nach planmäßigem Abschluss der Erstlinienbehandlung. Als Zeitpunkt des mPFS-Ereignis wurde die erste PET-Untersuchung nach Abschluss der Erstlinientherapie verwendet, die die Abwesenheit einer CR zeigte (Deauville-Score ≥ 3). <p>Ein planmäßiger Abschluss der Erstlinientherapie war definiert</p> <ul style="list-style-type: none"> o bei Patientinnen/Patienten ohne Therapieumstellung als Erhalt der gesamten Erstlinienbehandlung mit nicht mehr als 2 fehlenden Dosen A+AVD bzw. ABVD und o bei Patientinnen/Patienten mit Umstellung der Erstlinienbehandlung vor Beendigung der Studienmedikation A+AVD bzw. ABVD als Beendigung der alternativen antineoplastischen HL-Therapie (Chemotherapie oder Bestrahlung) nach Abbruch von A+AVD oder ABVD. <p>Eine Therapieumstellung vor Beendigung der Erstlinientherapie wurde nicht als mPFS-Ereignis gewertet.</p> <p>Bei Krankheitsprogression zwischen zwei planmäßigen Visiten wurde der Zeitpunkt der nächsten planmäßigen Visite der Patientin / des Patienten als Zeitpunkt der Progression gewertet.</p> <p><u>Kriterien zur Beurteilung des Krankheitszustandes</u></p> <p>Die Beurteilung des Ansprechens und des Krankheitsstatus erfolgte anhand von CT- und PET-Untersuchungen entsprechend der revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome gemäß Cheson et al. 2007 (siehe Tabelle 29 im Anhang), sowohl durch das ärztliche Studienpersonal als auch durch ein IRF. Der Krankheitsstatus anhand der Deauville-Kriterien (siehe Anhang) wurde protokollgemäß zu Zyklus 2 und am Behandlungsende durch das IRF bestimmt. Eine IRF-Bewertung nach den Deauville-Kriterien wurde auch für PET-Scans durchgeführt, die unplanmäßig erstellt wurden. Die Bewertung nach den Deauville-Kriterien durch das ärztliche Studienpersonal war nicht erforderlich.</p> <p>Anstelle von CT- konnten MRT-Untersuchungen in folgenden Fällen eingesetzt werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. glomeruläre Filtrationsrate $< 60\text{ml/min}$ (Risiko für Nierenversagen durch i.v. Kontrastmittel), 2. Anaphylaxie gegen i.v. Kontrastmittel, 3. Schwangerschaft während Follow-up nach Behandlungsabschluss. <p>Knochenmarksuntersuchungen oder Zytologie waren in der Studie nicht erforderlich. Gemäß Protokoll wurden B-Symptome einschließlich Fieber, nächtliches Schwitzen und Gewichtsverlust erhoben.</p> <p><u>Zensierungen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zensierung zum Zeitpunkt der Randomisierung: Lebende Patientinnen und Patienten ohne Baseline- und/oder ohne Post-Baseline-Untersuchung und ohne antineoplastische Folgetherapie nach der Erstlinienbehandlung. • Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Untersuchung bei: <ul style="list-style-type: none"> o kein dokumentiertes mPFS-Ereignis, o Lost to Follow-up oder Rücknahme der Einverständniserklärung vor dokumentiertem Therapieversagen,

Endpunktkategorie	
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Behandlungsabbruch bei nicht dokumentierter Krankheitsprogression nach der letzten adäquaten Untersuchung oder ○ mPFS-Ereignis nach mehr als einer verpassten Visite. <p>Erhebungszeitpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening: CT, PET, klinische Untersuchung inklusive B-Symptomatik-Erhebung. • Zyklus 2 Tag 25 (± 1 Tag): CT und PET; Tag 1 jedes Zyklus: klinische Untersuchung inklusive B-Symptomatik-Erhebung. • EoT-Visite (3 und 7 Wochen nach Abschluss der Erstlinienbehandlung): CT, PET und klinische Untersuchung inklusive B-Symptomatik-Erhebung; zusätzlich sollte bei Patientinnen und Patienten mit Therapieumstellung vor Beendigung der randomisierten Therapie vor der ersten Dosis der alternativen Therapie eine PET durchgeführt werden. • Follow-up-Visiten alle 3 Monate im ersten Jahr, danach alle 6 Monate: CT und klinische Untersuchung inklusive B-Symptomatik-Erhebung. <p>Auswertung für das Dossier</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Subgruppe Stadium IV für den Datenschnitt 20.04.2017.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung</p> <p>Es erfolgte anhand der Operationalisierung keine Differenzierung zwischen einem Rezidiv (nach Erreichen einer CR) und einer Krankheitsprogression. Daher ist nicht eindeutig nachvollziehbar, ob in der ersten Endpunktkomponente „Krankheitsprogression“ Rezidive und/oder Progression erfasst wurden.</p> <p>Validität</p> <p>Die Bewertung des Krankheitsstatus erfolgte standardisiert gemäß den Ansprechkriterien von Cheson et al. (2007). Die Ergebnisse zum Ansprechen basieren auf der Beurteilung des unabhängigen und verblindeten Reviewkomitees. In Bezug auf die dritte mPFS-Komponente konnte den Studienunterlagen nicht entnommen werden, anhand welcher Kriterien eine Zweit-linientherapie erfolgte. Basierte die Entscheidung auf der Empfehlung des (unverblindeten) ärztlichen Studienpersonals oder auf Empfehlungen des IRF?</p> <p>Patientenrelevanz</p> <p>Die Patientenrelevanz des mPFS begründet der pU damit, dass das mPFS und alle drei im mPFS berücksichtigten Komponenten das Versagen der kurativen Erstlinientherapie und damit den Misserfolg des Heilungsversuchs repräsentierten. Er argumentiert, dass in der Erstlinientherapie bei HL das mPFS kein Surrogat für Gesamtüberleben sei.</p> <p>Das Scheitern einer potentiellen Kuration ist grundsätzlich patientenrelevant. Der Endpunkt mPFS bildet in der vorliegenden Operationalisierung jedoch das Versagen des Heilungsversuchs nicht valide ab. Dies ist folgendermaßen begründet: Der Endpunkt mPFS beinhaltet drei Endpunktkomponenten. Die Endpunktkomponente Tod jeder Ursache ist unmittelbar patientenrelevant. In der Endpunktkomponente Krankheitsprogression wurden nicht patientenrelevante und patientenrelevante Ereignisse erfasst: In der Definition der Ansprechkriterien gemäß Cheson et al. (2007) werden Krankheitsprogression und Rezidive zusammengefasst. Demnach ist bei Anwendung der Cheson-Kriterien ohne weitere Differenzierung unklar, welche Situation dem erfassten Ereignis zugrunde lag. Dennoch ist wahrscheinlich, dass auch Rezidive als Ereignisse in dieser Endpunktkomponente erfasst wurden (Rezidive wurden nicht als Zensierungsgrund aufgeführt). Neben den Ereignissen Krankheitsprogression unter Therapie bzw. am Ende der Therapie und Rezidiven ist es denkbar, dass Patientinnen und Patienten, die nach Beendigung der Behandlung eine partielle Remission oder eine stabile Erkrankung aufwiesen, aber aus individuellen Gründen keine Folgetherapie erhielten, später progredient wurden und als Ereignis in die erste Kategorie eingingen. Es liegen keine Informationen dazu vor, welche</p>

Endpunktkategorie	
	<p>Ereignisse in der Endpunktkomponente Krankheitsprogression zusammengefasst wurden.</p> <p>Gemäß Operationalisierung wurde die Krankheitsprogression anhand bildgebender Verfahren ohne Berücksichtigung der für die Patientin bzw. den Patienten spürbaren Symptomatik festgestellt. Die Komponente ist nicht geeignet, das Versagen der potentiellen Kuration abzubilden. Das Versagen auf die Erstlinientherapie bedeutet nicht zwangsläufig den Übergang zu einer palliativen Situation. Es stehen für Patientinnen und Patienten potentiell kurative therapeutische Optionen in der Zweitlinientherapie zur Verfügung. So wird bei Patientinnen und Patienten < 60 Jahre mit Rezidiv eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation empfohlen [8]. Während eine Krankheitsprogression (d. h. ein Patient / eine Patientin ist progredient ohne zuvor den Zustand einer potentiellen Kuration erreicht zu haben) als nicht patientenrelevant erachtet wird, sind Rezidive patientenrelevante Ereignisse in einer potentiell kurativen Therapiesituation.</p> <p>In Bezug auf die dritte Endpunktkomponente wird kritisch gesehen, dass in der vorliegenden Operationalisierung eine konsolidierende Strahlentherapie als Ereignis umfasst sein kann. In Leitlinien wird für Patientinnen und Patienten, die auf eine Chemotherapie angesprochen haben aber noch PET-/CT-positives Restgewebe aufweisen, die konsolidierende Strahlentherapie empfohlen [8]. Die konsolidierende Strahlentherapie wird als Bestandteil der Erstlinientherapie angesehen und bedeutet daher nicht das Versagen auf eine Therapie. Es ist unklar, bei wie vielen Patientinnen und Patienten der zulassungskonformen Subgruppe eine konsolidierende Strahlentherapie nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie eingesetzt wurde. Zudem ist nicht nachvollziehbar, wie die Entscheidung zur Initiierung und Art der Zweitlinientherapie getroffen wurde (Empfehlung des IRF oder Entscheidung des ärztlichen Studienpersonals). Informationen zur Art der Folgetherapien in der zulassungskonformen Subgruppe liegen nicht vor.</p> <p>Analog zur Krankheitsprogression und dem Versagen auf die Erstlinientherapie ist die Notwendigkeit einer Zweitlinientherapie nicht gleichbedeutend mit dem Scheitern der potentiellen Kuration des Patienten bzw. der Patientin.</p> <p>Ein Wechsel zu einer alternativen Erstlinientherapie wurde nicht als mPFS-Ereignis gewertet. Es geht aus den Unterlagen nicht hervor, wie viele Studienteilnehmende der bewertungsrelevanten Subgruppe zu einer alternativen Erstlinientherapie wechselten und welche alternativen Therapien eingesetzt wurden. Ein Therapiewechsel vor Beendigung der Erstlinientherapie erfolgte in der Gesamtpopulation der Studie ECHELON-1 bei 15 Patientinnen und Patienten in der Interventions- und bei 9 in der Kontrollgruppe, sodass anzunehmen ist, dass Therapiewechsel vor Beendigung der Erstlinientherapie in der bewertungsrelevanten Subgruppe eher eine untergeordnete Rolle spielte.</p> <p>Der Endpunkt mPFS wird zusammenfassend als nicht patientenrelevant erachtet. Als primärer Endpunkt wird er ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.</p>
Endpunkt	Vollständige Remission (CR)
Operationalisierung	<p>Die CR umfasst den Anteil der Patientinnen und Patienten mit kompletter Rückbildung aller klinischen Anzeichen der Erkrankung und aller krankheits-assoziierten Symptome. Die Bewertung des Ansprechens erfolgte durch das IRF anhand der Ansprechkriterien für maligne Lymphome nach Cheson et al. (2007).</p> <p>Demnach war eine CR definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • (1) Verschwinden aller Hinweise auf die Krankheit, • (2a) bei FDG-anreichernden oder PET-positiven Lymphomen vor Therapie war Nachweis einer Masse zulässig, wenn der PET-Befund negativ war, • (2b) bei variabler FDG-Anreicherung oder PET-Negativität vor Therapie war Regression zu Normalgröße im CT gefordert, • (3) Leber/Milz nicht palpabel, Knötchen verschwunden und • (4) Infiltrate musste bei Wiederholungsbiopsie geklärt sein (bei unklarer Morphologie: negative Immunhistochemie).

Endpunktkategorie	
	<p>Laut Angaben in Modul 4 musste die PET für eine CR zusätzlich einen Deauville-Score ≤ 2 aufweisen. (Genauere Angaben zur Beurteilung des Krankheitszustandes siehe mPFS)</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening: CT, PET, klinische Untersuchung inklusive B-Symptomatik-Erhebung. • Zyklus 2 Tag 25 (± 1 Tag): CT und PET; Tag 1 jedes Zyklus: klinische Untersuchung inklusive B-Symptomatik-Erhebung. • EoT-Visite (3 und 7 Wochen nach Abschluss der Erstlinienbehandlung): CT, PET und klinische Untersuchung inklusive B-Symptomatik-Erhebung; zusätzlich sollte bei Patientinnen und Patienten mit Therapieumstellung vor Beendigung der randomisierten Therapie vor der ersten Dosis der alternativen Therapie eine PET durchgeführt werden. <p>Auswertung für das Dossier</p> <p>Für das Dossier wurden die Auswertungen zum CR zu 2 Analysezeitpunkten vorgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Am Ende der randomisierten Behandlung (A+AVD bzw. ABVD). • Am Ende der Erstlinienbehandlung (nach Abschluss der randomisierten Behandlung oder einer alternativen Erstlinientherapie). <p>Die Auswertungen erfolgten auf Basis der ITT-Population der Subgruppe Stadium IV für den Datenschnitt 20.04.2017.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung</p> <p>Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben.</p> <p>Validität</p> <p>Die Bewertung des Krankheitsstatus erfolgte standardisiert gemäß den Ansprechkriterien von Cheson et al. (2007). Die Ergebnisse basieren auf der Beurteilung durch ein unabhängiges und verblindetes Reviewkomitee.</p> <p>Patientenrelevanz</p> <p>Die CR ist bezogen auf das vorliegende Anwendungsgebiet ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für Therapieentscheidungen. Das Erreichen einer CR ist Voraussetzung für eine Kuration, jedoch nicht mit einer Kuration gleichzusetzen, da ein Teil der Patientinnen und Patienten rezidiert. Patientenrelevante Effekte in Bezug auf eine potentielle Heilung lassen sich allein anhand des Erreichens einer Komplettremission nicht direkt ableiten.</p> <p>Eine Komplettremission verbunden mit einer für die Patientin oder den Patienten spürbaren Reduktion der Symptomatik wird als patientenrelevant bewertet. Für eine CR war in der Studie ECHELON-1 definiert, dass alle Hinweise auf die Krankheit verschwunden sind, d. h. keine Symptome mehr messbar waren. Für Patientinnen und Patienten, die keine krankheitsbedingte Symptomatik (z. B. B-Symptomatik) zu Studienbeginn aufwiesen, beruhte die Bestimmung der CR demnach ausschließlich auf CT- und PET-Untersuchungen, sodass in diesem Fall eine CR als Surrogat bewertet wird. In der Subgruppe der Patientinnen und Patienten, bei der zu Studienbeginn krankheitsbedingte Symptome vorlagen, wird das Erreichen einer CR als patientenrelevant bewertet, da damit eine Symptomabnahme verbunden war.</p> <p>Es ist unklar, ob alle randomisierten Patientinnen und Patienten der zulassungskonformen Subgruppe symptomatisch zu Studienbeginn waren. Eine getrennte Darstellung der CR-Ergebnisse nach symptomatischen und asymptomatischen Patientinnen und Patienten liegt nicht vor. In den behandlungsarmen wiesen gemäß den vorgelegten Baseline-Charakteristika vor Therapiebeginn 65 vs. 61 % der Patientinnen und Patienten B-Symptome auf. Daten zu weiteren Symptomen zu Studienbeginn liegen nicht vor.</p> <p>Aufgrund der Unsicherheit, ob und in welchem Ausmaß asymptomatische Patientinnen und Patienten in der CR-Analyse berücksichtigt wurden, ist die Patientenrelevanz des Endpunktes CR unklar. Die CR-Rate wird nur ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.</p>

Endpunktkategorie	
	Die Erhebungszeitpunkte für die Analyse des Ansprechens (am Ende der randomisierten Behandlung bzw. am Ende der Erstlinienbehandlung) waren jeweils prädefiniert. Die Bestimmung der CR nach Abschluss der Erstlinienbehandlung wird als geeignete Operationalisierung erachtet.
Endpunkt	Dauer der vollständigen Remission
Operationalisierung	<p>Die Dauer der vollständigen Remission wurde als die Zeit ab der ersten Dokumentation einer CR bis zum Rezidiv bei Patientinnen und Patienten mit CR definiert. Die Bewertung des Krankheitsstatus erfolgte durch das IRF anhand der Ansprechkriterien für maligne Lymphome nach Cheson et al. (2007). Genaue Angaben zur Beurteilung des Krankheitszustandes sind den Ausführungen unter mPFS zu entnehmen.</p> <p><u>Zensierungen</u> Patientinnen und Patienten, die verstarben und nach dem CR kein Rezidiv hatten, wurden zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Untersuchung vor oder zum Zeitpunkt des Versterbens zensiert.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening: CT, PET, klinische Untersuchung inklusive B-Symptomatik-Erhebung. • Zyklus 2 Tag 25 (± 1 Tag): CT und PET; Tag 1 jedes Zyklus: klinische Untersuchung inklusive B-Symptomatik-Erhebung. • EoT-Visite (3 und 7 Wochen nach Abschluss der Erstlinienbehandlung): CT, PET und klinische Untersuchung inklusive B-Symptomatik-Erhebung; zusätzlich sollte bei Patientinnen und Patienten mit Therapieumstellung vor Beendigung der randomisierten Therapie vor der ersten Dosis der alternativen Therapie eine PET durchgeführt werden. • Follow-up-Visiten alle 3 Monate im ersten Jahr, danach alle 6 Monate: CT und klinische Untersuchung inklusive B-Symptomatik-Erhebung. <p>Auswertung für das Dossier Die Auswertung erfolgte als Time-to-Event-Analyse auf Basis der Patientinnen und Patienten mit vollständiger Remission der Subgruppe des Krankheitsstadiums IV für den Datenschnitt 20.04.2017.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung Unklar ist, wann eine CR festgestellt worden sein musste, um Patientinnen und Patienten in die Analyse zur Dauer der vollständigen Remission zu berücksichtigen. Es wird davon ausgegangen, dass sich dieser Zeitpunkt nicht auf den Abschluss der Erstlinientherapie oder der randomisierten Behandlung bezieht, da die Anzahl an CR-Ereignissen in beiden Behandlungsarmen zu diesem Zeitpunkt etwa 10 % geringer ist, als die Anzahl der in der Analyse zur Dauer der vollständigen Remission berücksichtigten Patientinnen und Patienten. Es stellt sich die Frage, ob sich die Differenz von 10 % darin begründet, dass auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, bei denen nur zur Interims-PET nach 2 Zyklen eine CR dokumentiert und zum Abschluss der Erstlinientherapie bereits ein Rezidiv festgestellt wurde.</p> <p>Validität Die Bewertung des Krankheitsstatus erfolgte standardisiert gemäß den Ansprechkriterien von Cheson et al. (2007). Die Ergebnisse basieren auf der Beurteilung durch ein unabhängiges und verblindetes Reviewkomitee. Aufgrund des Bezugs auf Patientinnen und Patienten mit CR erfolgt in der Analyse ein Bruch der Randomisierung (siehe Verzerrungspotential).</p> <p>Patientenrelevanz Rezidive stellen in dem vorliegenden Anwendungsgebiet einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Da die Grundlage der Analysepopulation nicht eindeutig nachvollzogen werden kann und davon ausgegangen werden muss, dass sich der Endpunkt Dauer der vollständigen Remission nicht nur auf Patientinnen und Patienten bezieht, die nach Abschluss der</p>

Endpunktkategorie	
	<p>Erstlinientherapie eine CR aufwiesen, bestehen Unsicherheiten in der Interpretation des Endpunktes. Es ist denkbar, dass auch Rezidive erfasst wurden, die vor Abschluss der Therapie auftraten.</p> <p>Basierend auf den nicht eindeutigen Angaben in der Operationalisierung scheint je nach individuellen Ansprechverhalten die Dauer des Ansprechens entweder ab der Interims-PET/-CT vor Beendigung der Therapie oder ab der PET/-CT-Untersuchung nach dem Behandlungsende gemessen worden zu sein.</p> <p>Zusammenfassend wird die Patientenrelevanz des Endpunkts Dauer der vollständigen Remission als unklar bewertet. Der Endpunkt wird in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.</p>
Endpunkt	EORTC-QLQ-C30-Symptomskalen
Operationalisierung	<p>Der QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire C30) der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ist ein generisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptome bei Krebserkrankten. Der Fragebogen gliedert sich in</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5 Funktionsskalen: <ul style="list-style-type: none"> ○ physische Funktion (5 Items), ○ Rollenfunktion (2 Items), ○ emotionale Funktion (4 Items), ○ kognitive Funktion (2 Items), ○ soziale Funktion (2 Items), • 3 Symptomskalen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Fatigue (3 Items), ○ Schmerz (2 Items), ○ Übelkeit und Erbrechen (2 Items) und • 1 globale Skala zum allgemeinen Gesundheitsstatus / Lebensqualität. <p>Zusätzlich umfasst der Fragebogen einzelne Items zu Symptomen (Dyspnoe, Appetitverlust, Schlaflosigkeit, Obstipation, Diarrhö) und zu finanziellen Beeinträchtigungen.</p> <p>Die Fragen werden auf 4- bzw. 7-Punkte-Skalen beantwortet. Der Erinnerungszeitraum ist die vergangene Woche. Gemäß Manual werden der Gesamtscore und die Scores für Funktions-, Symptom- und den anderen Einzelskalen auf eine Skala von 0–100 Punkten transformiert.</p> <p>Höhere Werte auf den Funktionsskalen und der globalen Gesundheitsstatus-/Lebensqualitätsskala bedeuten bessere Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität. Höhere Werte auf den Symptomskalen bzw. den einzelnen Symptomitems bedeuten schwerere Symptomatik.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Während der Behandlungsperiode: Tag 1 jedes Therapiezyklus. • EoT-Visite 30 Tage nach letzter Dosis der Erstlinientherapie. • Nach der Behandlungsperiode: alle 3 Monate. <p>Auswertung für das Dossier</p> <p>Die 3 Symptomskalen und die Einzel-Symptom-Items des EORTC QLQ-C30 wurden für das Dossier als kontinuierliche Parameter (Vergleich der Mittelwerte) ausgewertet und der Morbidität zugeordnet.</p> <p>Die Zuordnung der Nachbeobachtungsvisiten zu den analysierten Zeitpunkten erfolgte in der in dieser Nutzenbewertung präsentierten Analyse in folgender Weise:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 Monate nach EoT: Visiten zw. 1,5 bis ≤ 4,5 Monate nach EoT; • 6 Monate nach EoT: Visiten zw. 4,5 bis ≤ 7,5 Monate nach EoT; • 9 Monate nach EoT: Visiten zw. 7,5 bis ≤ 10,5 Monate nach EoT; • 12 Monate nach EoT: Visiten zw. 10,5 bis ≤ 13,5 Monate nach EoT. <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Subgruppe Stadium IV für den Datenschnitt 20.04.2017.</p>

Endpunktkategorie	
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um ein etabliertes und validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptome bei Krebspatienten [5]. Informationen, wann Unterschiede zwischen Gruppen eine klinische Relevanz erreichen, liegen nicht vor. Angaben zu Hedges' g wurden im Dossier nicht präsentiert. Als patientenberichteter Endpunkt werden die Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 in der Nutzenbewertung als patientenrelevant bewertet. Die 3 Symptomskalen und die Einzel-Symptom-Items des EORTC QLQ-C30 werden für die Kategorie Morbidität herangezogen.</p>
Endpunkt	EQ-5D-VAS
Operationalisierung	<p>Zur Messung des allgemeinen Gesundheitszustandes wurde die visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens (EQ-5D-VAS) herangezogen. Die EQ-5D-VAS ist eine visuelle Analogskala von 0 bis 100, auf der die Patientinnen und Patienten ihren Gesundheitszustand einschätzen. Dabei entspricht ein Wert von 0 dem denkbar schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 dem denkbar besten Gesundheitszustand.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Während der Behandlungsperiode: Tag 1 jedes Therapiezyklus. • EoT-Visite 30 Tage nach letzter Dosis der Erstlinientherapie. • Follow-up alle 3 Monate bis 3 Jahre nach der letzten Dosis der Erstlinientherapie oder bis zum bestätigtem Progress, je nach dem was früher eintrat. <p>Auswertung für das Dossier Die Ergebnisdarstellung erfolgte in Form des Vergleichs der Mittelwerte für den Datenschnitt 20.04.2017. Die Auswertung basiert auf der ITT-Population der Subgruppe Stadium IV.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz Die EQ-5D-VAS wird als valide angesehen. Informationen zur klinischen Relevanz von Unterschieden legte der pU nicht vor. Die EQ-5D-VAS bildet den allgemeinen Gesundheitszustand ab und wird der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet und für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>
Endpunkt	FACIT-Dyspnea 10
Operationalisierung	<p>Der FACIT-Dyspnea 10 ist ein patientenberichteter Fragebogen mit je 10 Fragen zur Schwere von Atemnot und damit verbundenen Einschränkungen der Funktionsfähigkeit. Die Schwere der Kurzatmigkeit bei verschiedenen Aktivitäten wird auf einer 5-stufigen Skala, die Funktionseinschränkungen auf einer 4-stufigen Skala beurteilt. Die Werte werden für die beiden Subskalen aufaddiert, höhere Werte kennzeichnen schwerere Beschwerden/Einschränkungen. Bezugszeitraum sind die vergangenen 7 Tage.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Während der Behandlungsperiode: Tag 1 jedes Therapiezyklus. • EoT-Visite 30 Tage nach letzter Dosis der Erstlinientherapie. <p>Auswertung für das Dossier Keine.</p>

Endpunktkategorie	
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz Der Fragebogen wurde für Patientinnen und Patienten mit COPD entwickelt. Die Auswahl der Items und des Bezugszeitraums erfolgte unter Einbezug von klinischen Experten und Patienten [3]. Die interne Konsistenz und Test-Retest-Reliabilität des Fragebogens sind hoch. Der Fragebogen zeigte hohe Korrelationen mit anderen Instrumenten (PCS des SF-36, Chronic Respiratory Questionnaire – Self-Administered - Dyspnea-Fragebogen), die ähnliche Konzepte messen. Die diskriminante Validität des FACIT-Dyspnea 10 wurde basierend auf der Schweregradeinteilung anhand der Medical Research Council Scale bestätigt [11]. Informationen zur Veränderungssensitivität und zur klinische Relevanz von Unterschieden wurden nicht identifiziert. Als patientenberichteter Fragebogen zu dem bei HL relevanten Symptom Dyspnoe wird der Endpunkt als patientenrelevant bewertet. Trotz der oben adressierten fehlenden Informationen wird der Fragebogen als geeignet angesehen, patientenrelevante Effekte zu messen. Da keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt für die bewertungsrelevante Subgruppe Stadium IV vorliegen, kann der Endpunkt für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.</p>
Endpunkt	FACT/GOG-Ntx-Subskala
Operationalisierung	<p>Der Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity (FACT/GOG-Ntx) ist ein patientenberichteter Fragebogen, der aus dem generischen FACT-G und einer 11 Items umfassenden Subskala zur Erfassung der Chemotherapie-induzierten neurologischen Symptome besteht. In der Studie ECHELON-1 wurde die FACT/GOG-Ntx-Subskala eingesetzt. Die 11 Items der FACT/GOG-Ntx-Subskala beziehen sich auf die sensorische Neuropathie (4 Items), die motorische Neuropathie (3 Items), die auditorische Neuropathie (2 Items) sowie auf Dysfunktion aufgrund von Neuropathie (2 Items). Die Items werden mit auf einer 5-stufigen Skala bewertet; für den Subskalen-Score werden die Werte aufaddiert. Höhere Werte kennzeichnen weniger Beschwerden. Bezugszeitraum sind die vergangenen 7 Tage.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Während der Behandlungsperiode: Tag 1 jedes Therapiezyklus. • EoT-Visite 30 Tage nach letzter Dosis der Erstlinientherapie. <p>Auswertung für das Dossier Keine.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz Die Itemauswahl für eine zunächst 16 Items umfassenden Ntx-Subskala basierte auf Befragungen von fünf Personen mit klinischer Expertise und zehn Patientinnen mit Chemotherapie-induzierter Neuropathie. Diese Ntx-Subskala wurde in einer klinischen Studie getestet und basierend auf den Ergebnissen zu der 11-Items-Version modifiziert bzw. reduziert [1]. Die Reliabilität und Validität des FACT/GOG-Ntx bzw. der Subskala Ntx wurde in zwei Studien untersucht [1,7]. In der Studie von Calhoun et al. (2003) wurde der FACT/GOG-Ntx-Fragebogen zum einen bei Chemotherapie-naiven Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die mit einer Chemotherapie behandelt werden sollten (N = 60), und zum anderen bei Patientinnen mit gynäkologischen Krebserkrankungen, die Chemotherapie-induzierte Toxizitäten aufwiesen (N = 43), untersucht [1]. Huang et al. (2007) untersuchten die Validität der FACT/GOG-Ntx-Subskala bei Chemotherapie-naiven Frauen mit rezidivierenden Karzinomen des Stadiums III oder IV, die mit Chemotherapie (Doxorubicin, Cisplatin [AP] oder Doxorubicin, Cisplatin, Paclitaxel</p>

Endpunktkategorie	
	<p>[TAP]) behandelt werden sollten (N = 263). In beiden Studien wurde eine hohe Konsistenz der Subskala gezeigt [1,7]. Die Subskala differenzierte statistisch signifikant zwischen den Patientinnen mit und ohne Neuropathien [1]. Die konvergente Validität wurde in beiden Studien bestätigt [1,7]. Ausgehend von der Hypothese, dass unter TAP häufiger und stärkere Neurotoxizitäten als unter AP auftreten, wurden in der Studie von Huang et al. die Veränderungen auf der Ntx-Subskala bei den Patientinnen über sieben Behandlungszyklen mit TAP bzw. AP beobachtet. Mit dem Ergebnis der statistisch signifikant höheren Werte auf der FACT/GOG-Ntx-Subskala ab dem dritten Zyklus von TAP im Vergleich zu AP wurde die Hypothese bestätigt und die Änderungssensitivität ausreichend beschrieben. Informationen zur klinischen Relevanz von Unterschieden wurden nicht identifiziert.</p> <p>Als patientenberichteter Fragebogen zu den unter Brentuximab Vedotin häufig auftretenden neurologischen Symptomen wird er als patientenrelevant bewertet. Der Fragebogen wird als geeignet angesehen, patientenrelevante Effekte zu messen. Da keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt für die bewertungsrelevante Subgruppe Stadium IV vorliegen, kann der Endpunkt für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.</p>

Abkürzungen: A+AVD: Brentuximab Vedotin plus Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; COPD: Chronisch obstructive Lungenerkrankung; CR: Vollständige Remission; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; EoT: Behandlungsende; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FACT/GOG-Ntx: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity; FDG: Fluorodeoxyglukose; HL: Hodgkin-Lymphom; IRF: Unabhängiges Prüfungsausschuss; ITT: Intention-to-Treat; mPFS: modifiziertes Progressionsfreies Überleben; MRT: Magnetresonanztomographie; PET: Positronen-Emissions-Tomographie; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

Endpunktkategorie	
Endpunkt	EORTC QLQ-C30
Operationalisierung	<p>Zu Erfassung der Lebensqualität wurden die 5 Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30</p> <ul style="list-style-type: none"> • physische Funktion (5 Items), • Rollenfunktion (2 Items), • emotionale Funktion (4 Items), • kognitive Funktion (2 Items), • soziale Funktion (2 Items), <p>und die globale Skala zum allgemeinen Gesundheitsstatus / Lebensqualität herangezogen.</p> <p>Ausführungen zur Operationalisierung siehe Endpunkt „EORTC QLQ-C30“ in Tabelle 7. Höhere Werte auf den Funktionsskalen und der globalen Gesundheitsstatus-/Lebensqualitätsskala bedeuten bessere Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Während der Behandlungsperiode: Tag 1 jedes Therapiezyklus. • EoT-Visite 30 Tage nach letzter Dosis der Erstlinientherapie. • Nach der Behandlungsperiode: alle 3 Monate. <p>Auswertung für das Dossier</p> <p>Die funktionellen Skalen und die Skala für den allgemeinen Gesundheitsstatus / Lebensqualität wurden für das Dossier als kontinuierliche Parameter (Vergleich der Mittelwerte zwischen den Gruppen) ausgewertet und der Nutzendimension Lebensqualität zugeteilt.</p> <p>Die Zuordnung der Nachbeobachtungsvisiten zu den analysierten Zeitpunkten erfolgte in folgender Weise:</p>

Endpunktkategorie	
	<ul style="list-style-type: none"> • 3 Monate nach EoT: Visiten zw. 1,5 Monaten bis ≤ 4,5 Monate nach EoT; • 6 Monate nach EoT: Visiten zw. 4,5 Monaten bis ≤ 7,5 Monate nach EoT; • 9 Monate nach EoT: Visiten zw. 7,5 Monaten bis ≤ 10,5 Monate nach EoT; • 12 Monate nach EoT: Visiten zw. 10,5 Monaten bis ≤ 13,5 Monate nach EoT. <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Subgruppe Stadium IV für den Datenschnitt 20.04.2017.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität Ausführungen zur Validität siehe Endpunkt „EORTC QLQ-C30“ in Tabelle 7.</p> <p>Patientenrelevanz Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“ Die Ergebnisse zu den Funktionsskalen und der globalen Skala des EORTC QLQ-C30 werden in die Nutzenbewertung eingeschlossen.</p>

Abkürzungen: AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; EoT: Behandlungsende; ITT: Intention-to-Treat.

Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Endpunktkategorie	
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse (UE)
Operationalisierung	<p>Als ein UE war jede unerwünschte Reaktion einer Patientin / eines Patienten, der/dem ein pharmazeutisches Produkt appliziert worden war, definiert. Dazu gehörte jedes unvorteilhafte oder unbeabsichtigte Anzeichen, jedes Symptom oder jede Erkrankung, die zeitlich mit der Verwendung eines medizinischen Produktes assoziiert waren. Das schloss jedes neu auftretende Ereignis oder frühere Zustände mit ein, deren Schweregrad oder Frequenz seit Applikation der Studienmedikation zugenommen hatten. Das Ereignis musste dazu nicht in einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung stehen.</p> <p>Anormale Laborwerte wurden nur als UE eingestuft, wenn der Wert zu einem Abbruch oder einer Verzögerung der Studienbehandlung, einer Dosisanpassung, einer therapeutischen Intervention führte oder vom ärztlichen Studienpersonal als klinisch signifikante Veränderung gegenüber dem Ausgangswert eingestuft wurde.</p> <p>Die UE wurden gemäß MedDRA (Version 19.1) nach Systemorganklasse und Preferred Term (PT) kodiert.</p> <p>Die in den Sicherheitsanalysen berücksichtigten UE beziehen sich auf die Treatment-emergent-Periode, die die Zeit von der ersten Dosis des Studienmedikaments bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Erstlinientherapie umfasst.</p> <p><u>Definition schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE):</u> Als SUE wurde ein UE definiert, das</p> <ul style="list-style-type: none"> • tödlich war, • lebensbedrohlich war, • zu einer Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung führte, • zu einer anhaltenden oder schwerwiegenden Behinderung/Invalidität führte, • eine angeborene Anomalie oder ein Geburtsfehler war oder

Endpunktkategorie	
	<ul style="list-style-type: none"> • ein wichtiges medizinisches Ereignis war, das nach Ermessen des klinischen Studienpersonals eine Person gefährdet oder eine medizinische oder chirurgische Intervention erfordert, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern, oder es beinhaltet eine vermutete Übertragung eines Infektionserregers durch ein Arzneimittel. <p><u>Schweregradeinteilung der UE:</u> Der Schweregrad der UE wurde gemäß CTCAE (Version 4.03) des National Cancer Institute (NCI) klassifiziert.</p> <p><u>UE von besonderem Interesse</u> Es wurden keine UE von besonderem Interesse präspezifiziert. Im Studienbericht wurden folgende ausgewählte UE als UE von klinischen Interesse ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interstitielle Lungenerkrankungen (SMQ) • Neutropenie (PT Neutropenie und PT verringerte Neutrophilenzahl) <ul style="list-style-type: none"> ○ Febrile Neutropenie (PT) ○ Neutropenie mit Infektion • Periphere Neuropathie (SMQ) <ul style="list-style-type: none"> ○ periphere motorische Neuropathie (SSQ) <p>Erhebungszeitpunkte Das Auftreten der UE wurde kontinuierlich während des gesamten Behandlungszeitraums bis EoT beobachtet: Neben den körperlichen Untersuchungen und diagnostischen Maßnahmen wurden alle Studienteilnehmenden anhand offener Fragen über das Auftreten von UE bei jeder Studienvsiste befragt.</p> <p>Auswertung für das Dossier Folgende UE wurden im Dossier dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen und Patienten mit <ul style="list-style-type: none"> ○ ≥ 1 UE ○ ≥ 1 SUE ○ ≥ 1 UE CTCAE-Grad ≥ 3 ○ 1 UE, das zum dauerhaften Abbruch der Behandlung mit ≥ 1 Komponente der randomisierten Studienbehandlung führte • Tod unter Behandlung • UE/SUE nach Systemorganklasse und ausgewählten PT <p>Folgende UE von besonderem Interesse wurden in Modul 4 dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interstitielle Lungenerkrankungen (SMQ) • Periphere Neuropathien (SMQ) • Periphere motorische Neuropathie (SSQ) • Periphere sensorische Neuropathie (SSQ) • Neutropenie (PT Neutropenie und PT verringerte Neutrophilenzahl) • Febrile Neutropenie (PT) <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation der Subgruppe Stadium IV für den Datenschnitt 20.04.2017. Zusätzlich wurde die Rückbildung der peripheren Neuropathien zum Behandlungsende und zur letztverfügbaren Nachbeobachtung vorgelegt. Neben dem Datenschnitt der primären Analyse am 20.04.2017 erfolgte eine Auswertung zum Datenschnitt vom 16.04.2018. In Modul 4 wurde darüber hinaus ein Vergleich zwischen Patientinnen und Patienten mit und ohne primäre G-CSF-Prophylaxe vorgelegt.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung ist im Wesentlichen nachvollziehbar. Es geht aus den Ausführungen in den Studienunterlagen nicht eindeutig hervor, ob die UE bis 30 Tage nach Beendigung der randomisierten Behandlung oder gegebenenfalls bis 30 Tage nach Beendigung der alternativen Erstlinientherapie erfasst wurden.</p>

Endpunktkategorie	
	<p>Unklar ist, warum in Modul 4 zum Teil von den im CSR berichteten UE von besonderem/klinischem Interesse abgewichen wurde.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz</p> <p>Das Auftreten unerwünschter Ereignisse ist patientenrelevant. Die Erhebung der UE wird als valide bewertet. Die Ergebnisse zu UE werden in der Nutzenbewertung herangezogen. Bei der Ergebnisinterpretation ist zu beachten, dass die berichteten UE zum Teil auch krankheitsbedingte UE abbilden.</p> <p>Hinsichtlich der Auswertungen zur Rückbildung der peripheren Neuropathien wurde die Analyse des Datenschnittes vom 20.04.2017 in der Nutzenbewertung berücksichtigt und der ungeplante Datenschnitt vom 16.04.2018 nicht herangezogen.</p>

Abkürzungen: CSR: Studienbericht; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EoT: Behandlungsende; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SMQ: Standardisierter MedDRA-Query; SSQ: Spezieller Such-Query.

Nach Betrachtung der Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität werden in dieser Nutzenbewertung die Ergebnisse folgender Endpunkte berücksichtigt:

- Gesamtüberleben
- EQ-5D-VAS
- EORTC QLQ-C30: Symptomskalen, Funktionsskalen und Skala für allgemeinen Gesundheitsstatus / Lebensqualität
- Unerwünschte Ereignisse (UE)

Die Endpunkte mPFS, CR und Dauer der vollständigen Remission werden in dieser Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der Endpunkte findet sich in Tabelle 10.

Tabelle 10: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte

Studienvisite / Endpunkt	Screening	Tag 1 jeden Zyklus	Tag 25 des 2. Zyklus	EoT ¹⁾	Follow-up-Visiten ²⁾
Gesamtüberleben	x ³⁾	x ³⁾	x ³⁾	x ³⁾	x ³⁾
<i>mPFS⁴⁾ / CR⁴⁾ / Dauer der CR⁴⁾</i>					
PET	x	-	x	x ⁵⁾	-
CT	x	-	x	x ⁵⁾	x ⁶⁾
Klin. Beurteilung (u. a. B-Symptomatik)	x	x	-	x	x
EQ-5D-VAS	x	x	-	x	x ⁷⁾
EORTC QLQ-C30	x	x	-	x	x ⁸⁾
Unerwünschte Ereignisse	x ⁹⁾	x ⁹⁾	x ⁹⁾	x ⁹⁾	-

¹⁾ EoT-Visite: 30 Tage (\pm 7 Tage) nach der letzten Dosis der Erstlinientherapie.

²⁾ Follow-up alle drei Monate für 36 Monate, danach alle 6 Monate bis zum Studienende.

³⁾ Kontinuierliche Erhebung des Überlebensstatus bis zur letzten Studienvisite.

⁴⁾ Endpunkt ergänzend dargestellt.

⁵⁾ 3–7 Wochen nach der letzten Dosis der Erstlinientherapie.

⁶⁾ Alle 3 Monate im ersten Follow-up-Jahr, danach alle 6 Monate bis zum Studienende bzw. bis zum Progress; Follow-up nicht relevant für CR.

⁷⁾ Bis maximal 3 Jahre nach der letzten Dosis der Erstlinientherapie oder bis zum Progress.

⁸⁾ Bis zur letzten Studienvisite.

⁹⁾ Kontinuierliche Erhebung der unerwünschten Ereignisse bis zur EoT-Visite.

Abkürzungen: CR: Vollständige Remission; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; EoT: Behandlungsende; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens; mPFS: modifiziertes Progressionsfreies Überleben; PET: Positronen-Emissions-Tomographie.

2.5.3 Verzerrungspotential auf Studien und Endpunktebene

Tabelle 11: Verzerrungspotential der Studie ECHELON-1 und der bewertungsrelevanten Subgruppe Stadium IV

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient/in	Verblindung Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
Gesamt-population	Ja ¹⁾	Ja ²⁾	Nein ³⁾	Nein ³⁾	Nein	Nein	Hoch
Subgruppe Stadium IV	Ja ¹⁾	Ja ²⁾	Nein ³⁾	Nein ³⁾	Nein	Ja ⁴⁾	Hoch

¹⁾ Computergestützte Erzeugung der Randomisierungsliste, Blockrandomisierung (Blockgröße: 4 je Stratum).

²⁾ Zuteilung zur Behandlungsgruppe mittels interaktivem Web-/Voice-Response-System.

³⁾ Offenes Studiendesign.

⁴⁾ Stadium IV war kein Stratifizierungsmerkmal bei der Randomisierung: Eine Ungleichverteilung von nicht gemessenen bzw. unbekanntem Confoundern zwischen den Behandlungsgruppen bei Betrachtung der Subgruppe Stadium IV kann nicht ausgeschlossen werden. Relevante Unterschiede in den vorliegenden Baseline-Charakteristika und Baseline-Werten der patientenberichteten Endpunkte wurden zwischen den Gruppen nicht identifiziert.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte für die bewertungsrelevante Subgruppe der Studie ECHELON-1

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Gesamtüberleben	Nein ^{1) 2)}	Ja	Nein	Ja ^{3) 4) 5)}	Hoch
Therapieversagen (mPFS) ⁶⁾	Nein ⁷⁾	ja	Nein	Ja ³⁾	Hoch
Vollständige Remission ⁶⁾	Nein ^{1) 8)}	Ja	Nein	Ja ³⁾	Niedrig
Dauer der vollständigen Remission ⁶⁾	Nein ^{1) 8)}	Nein ⁹⁾	Nein	Ja ³⁾	Hoch
EQ-5D-VAS – EoT	Nein ¹⁾	Ja ¹⁰⁾	Nein	Ja ³⁾	Hoch
EQ-5D-VAS – 9 Monate nach EoT	Nein ¹⁾	Nein ¹¹⁾	Nein	Ja ^{3) 4)}	Hoch
EORTC QLQ-C30 – EoT	Nein ¹⁾	Ja ¹⁰⁾	Nein	Ja ³⁾	Hoch
EORTC QLQ-C30 – 9 Monate nach EoT	Nein ¹⁾	Nein ¹¹⁾	Nein	Ja ^{3) 4)}	Hoch
Unerwünschte Ereignisse	Nein ¹⁾	Ja ¹²⁾	Nein	Ja ³⁾	Hoch

- 1) Patientinnen und Patienten sowie Studienpersonal waren unverblindet.
- 2) Für die OS-Erhebung ergibt sich aus der fehlenden Verblindung kein erhöhtes Verzerrungspotential, da es sich beim Gesamtüberleben um einen objektiv erhobenen Endpunkt handelt.
- 3) Ungleichverteilung von nicht gemessenen bzw. unbekanntem Confoundern in der Subgruppe Stadium IV kann nicht ausgeschlossen werden.
- 4) Unreife Daten in der Interimsanalyse.
- 5) Aufgrund des Einsatzes von Folgetherapien kann der Interventionseffekt auf den Endpunkt nicht zuverlässig geschätzt werden. Angaben zu Folgetherapien in der bewertungsrelevanten Subgruppe fehlen. In der Gesamtpopulation der Studie ECHELON-1 wurden 18 % der Patientinnen und Patienten in der Interventionsgruppe und 22 % in der Kontrollgruppe mit Folgetherapien behandelt, wobei Brentuximab Vedotin in der Kontrollgruppe bei etwa einem Drittel dieser Patientinnen und Patienten zum Einsatz kam. Die Entscheidung zur Folgetherapie kann durch Kenntnis der Studienmedikation beeinflusst worden sein.
- 6) Ergänzend dargestellt.
- 7) Bewertung des Ansprechens erfolgte durch ein unabhängiges verblindetes Prüfkomitee. Die Kenntnis der Behandlungsgruppe kann jedoch die Entscheidung zur Folgetherapie beeinflussen und damit Einfluss auf Ereignisse der dritten mPFS-Komponente haben.
- 8) Endpunkterhebung erfolgte durch ein unabhängiges verblindetes Prüfkomitee.
- 9) Aufbruch der Randomisierung durch Betrachtung der Patientinnen und Patienten, die eine CR erreicht haben.
- 10) Anteil der Patientinnen und Patienten in der Auswertung: 86–89 % bezogen auf ITT-Population der Subgruppe Stadium IV
- 11) Anteil der Patientinnen und Patienten in der Auswertung: 70–72 % bezogen auf ITT-Population der Subgruppe Stadium IV. Aufgrund des Fehlens der Daten von ca. 30 % der Patientinnen und Patienten besteht ein hohes Risiko für Verzerrung. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die fehlenden Werte im Zusammenhang mit den Effekten der Behandlung stehen. Angaben zu den Gründen für die fehlenden Daten liegen nicht vor.
- 12) Auswertungen in der Safety-Population.

Abkürzungen: CR: Vollständige Remission; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; EoT: Behandlungsende; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens ITT: Intention-to-Treat; mPFS: modifiziertes Progressionsfreies Überleben; OS: Gesamtüberleben.

2.5.4 Statistische Methoden

In der Studie ECHELON-1 wurde die Überlegenheit von Brentuximab Vedotin plus Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin (A+AVD) gegenüber Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin (ABVD) getestet.

Fallzahlplanung

Die Studie wurde für den primären Endpunkt mPFS gepowert. Mit der Protokollversion 8 vom 2. März 2015 wurde die ursprüngliche Fallzahl von 1.040 auf 1.240 Patientinnen und Patienten basierend auf revidierten Schätzungen der mPFS-Ereignisraten für beide Behandlungsarme der Studie erhöht.

Fallzahlplanung gemäß Protokollversion 8

- Angenommene 2-Jahres-mPFS-Raten:
 - 81 % im A-AVD-Arm und
 - 73 % im ABVD-Arm
 (≅ Hazard Ratio von 0,67 unter Annahme einer Abnahme der mPFS-Ereignisrate nach 2 Jahren)
- ➔ 260 mPFS-Ereignisse innerhalb von 60 Monaten unter Annahme einer 36-monatigen Rekrutierungsphase, einer jährlichen Drop-out-Rate von 5 % und einem mPFS-Follow-up von 24 Monaten nach Rekrutierung der letzten Patientin /des letzten Patienten
- 1-seitiger Alpha-Fehler: 0,025
- Power von 90 % bei 260 mPFS-Ereignissen
 - ➔ Erforderliche Stichprobengröße: 1.240 Patientinnen und Patienten

Analysepopulationen

Tabelle 13: Relevante Analysepopulationen

Population	Definition
ITT-Population	Alle randomisierten Patientinnen und Patienten. <ul style="list-style-type: none"> • Analyse entsprechend randomisierter Zuteilung unabhängig vom Erhalt der Studienmedikation • Verwendung: Wirksamkeitsanalysen
Sicherheitspopulation	Alle Patienten mit ≥ 1 Dosis der Studienmedikation <ul style="list-style-type: none"> • Analyse entsprechend erhaltener Behandlung • Verwendung: Analysen zu UE

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Statistische Hypothesen und Teststrategie der Studie ECHELON-1

Der primäre Endpunkt mPFS und der Haupt-Sekundärendpunkt OS (Gesamtüberleben) wurden wie folgt getestet:

- H_0 : kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen
- H_A : A+AVD ist überlegen

Dabei wurde hierarchisch getestet. OS wurde nur getestet, wenn mPFS statistisch signifikant war.

Die Hypothesen für mPFS und OS wurden in der Studie ECHELON-1 mit einem stratifizierten Log-Rank-Test bei einem 1-seitigen Alpha-Niveau von 0,025 geprüft. Als Stratifizierungsfaktoren wurden die Region und die Anzahl an IPFP-Risikofaktoren berücksichtigt. Die Schätzung des Hazard Ratios erfolgte in einem stratifizierten Cox-Modell.

Für OS wurde im SAP eine Interimsanalyse zum Zeitpunkt der finalen mPFS-Analyse prä-spezifiziert. Die finale OS-Analyse ist bei 112 OS-Ereignissen geplant. Zur Kontrolle des Gesamt-Alpha-Fehlers für OS wurde festgelegt, die O'Brien-Fleming-Methode mit einer Lan-DeMets-Alpha-Spending-Funktion anzuwenden.

Für das Dossier verwendete statistische Verfahren

Für die Nutzenbewertung ist nur die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit Stadium IV bewertungsrelevant. Der pU hat Post-hoc-Analysen für diese zulassungskonforme Studienpopulation der Studie ECHELON-1 vorgelegt.

Die Analysen der in der Nutzenbewertung dargestellten Endpunkte werden nachfolgend kurz zusammengefasst:

- Die Endpunkte mPFS, Dauer der vollständigen Remission und OS wurden mittels Time-to-Event-Analyse im unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell ausgewertet und die statistische Signifikanz im unstratifizierten Log-Rank-Test geprüft.
- Für die Analyse des binären Endpunktes CR wurde der Fisher's Exact Test verwendet.
- Die EORTC-QLQ-C30-Endpunkte wurden mit linearen Mixed-Effects-Modellen mit wiederholten Messungen zu jedem spezifizierten Zeitpunkt analysiert und die Least Squares (LS) Mean Difference (Kleinste-Quadrat-Schätzer der Mittelwerte) geschätzt. Feste Effekte im Modell waren Behandlungsgruppe, Studienvisite, Interaktionsterm zwischen Behandlungsgruppe und Studienvisite, Baseline-Wert, Interaktionsterm zwischen Baseline-Wert und

Studiensite und die Stratifizierungsfaktoren Region und IPFP-Risikofaktorenanzahl. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianz-Struktur verwendet.

Informationen darüber, inwieweit die Annahmen des Modells im Hinblick auf fehlende Werte erfüllt waren, liegen nicht vor. In dem Zusammenhang liegen auch keine Angaben vor, dass Imputationen für fehlende Werte vorgenommen wurden.

- Für die EQ-5D-VAS erfolgte ein Vergleich der Mittelwerte zwischen den Gruppen.
- Die Ergebnisse der UE wurden als Odds Ratio, Risikodifferenz und Relatives Risiko mit 95%-Konfidenzintervallen (95%-KI) präsentiert. P-Werte wurden mittels Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test berechnet.

Subgruppenanalysen für das Dossier

Subgruppenanalysen wurden nur für die Variable Alter, konkret für die Subgruppen älterer Patientinnen und Patienten (≥ 60 Jahre; ≥ 65 Jahre), für die Endpunkte Gesamtüberleben, mPFS und UE vorgelegt. Informationen zu Interaktionstests sowie Ergebnisse für die jeweils andere Merkmalsausprägung (< 60 bzw. < 65 Jahre) wurden nicht präsentiert. Auf die Analyse weiterer Endpunkte und Subgruppenanalysen entsprechend der a priori definierten Faktoren (z. B. B-Symptomatik zu Baseline) wurde verzichtet.

Aufgrund der eingeschränkten Darstellung werden in der Nutzenbewertung die vorgelegten Subgruppenanalysen nicht herangezogen.

2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation

In Tabelle 14 sind die allgemeinen Angaben der Studie ECHELON-1 bezogen auf die gesamte Studienpopulation abgebildet. Informationen zum Patientenfluss liegen für die bewertungsrelevante Subgruppe nicht vor.

Tabelle 14: Allgemeine Angaben der Studie ECHELON-1 und der zulassungskonformen Subgruppe

Studie ECHELON-1	Gesamtpopulation		Subgruppe Stadium IV ¹⁾	
	A+AVD n (%)	ABDV n (%)	A+AVD n (%)	ABDV n (%)
Randomisiert	664 (100)	670 (100)	425 (100)	421 (100)
Per-Protokoll-Population ²⁾	650 (98)	652 (97)	k.A.	k.A.
Sicherheitspopulation	662 (99,7)	659 (98)	424 (99,8)	413 (98)
Abgeschlossene Behandlung gemäß Protokoll ³⁾	628 (95)	634 (95)	k.A.	k.A.
Abgeschlossene Erstlinientherapie ⁴⁾	608 (92)	622 (93)	k.A.	k.A.
Ausschließ. randomisiertes Therapieregimen	594 (89)	613 (91)	k.A.	k.A.
Mit alternativer Erstlinientherapie	14 (2)	9 (1)	k.A.	k.A.
Krankheitsprogression gemäß ärztlichem Studienpersonal oder Tod vor Beendigung der Erstlinientherapie	20 (3)	12 (2)	k.A.	k.A.
Beendigung der Studienmedikation	664 (100)	670 (100)		
Max. Zyklanzahl gemäß Protokoll erhalten	593 (89)	608 (91)		
UE	28 (4)	22 (3)		
Lost to Follow-up	2 (0,3)	2 (0,3)		
Krankheitsprogression	17 (3)	9 (1,3)	k.A.	k.A.
Protokollverletzung	1 (0,2)	0		
Unzureichendes Therapieansprechen	1 (0,2)	2 (0,3)		
Widerruf durch Patient/Patientin	7 (1)	15 (2)		
Andere	15 (2)	12 (2)		
Teilnahme an PFS-Follow-up ⁵⁾	569 (86)	542 (81)	k.A.	k.A.
Teilnahme an OS-Follow-up ⁶⁾	119 (18)	150 (22)	k.A.	k.A.
Abbruch der Studie	91 (14)	123 (18)		
Tod	28 (4)	39 (6)		
Lost to Follow-up	16 (2)	29 (4)	k.A.	k.A.
Widerruf durch Patient/Patientin	36 (5)	44 (7)		
Andere	11 (2)	11 (2)		
Mediane OS-Beobachtungsdauer (Monate) [95%-KI]	27,8 [26,0; 28,1]	27,4 [25,5; 27,8]	27,8 [25,6; 28,3]	27,0 [25,2; 27,8]

¹⁾ Zulassungskonforme Population.

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

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

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

⁵⁾ PFS-Follow-up = Visiten ab EoT-Visite.

⁶⁾ Gilt nur für Patientinnen und Patienten, die entweder das PFS-Follow-up beendet oder nie daran teilgenommen hatten.

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

Informationen zur Charakterisierung der Patientinnen und Patienten der bewertungsrelevanten Subgruppe der Studie ECHELON-1 sind in Tabelle 15 zusammengefasst.

Tabelle 15: Charakterisierung der Population der Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1

Studie ECHELON-1 Subgruppe Stadium IV	A+AVD N = 425¹⁾	ABDV N = 421¹⁾
<i>Alter (Jahre)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	38,9 (15,2) 36,0 (18; 82)	40,8 (16,1) 38,0 (18; 83)
<i>Altersklassen, n (%)</i> < 45 Jahre 45–59 Jahre 60–64 Jahre > 65 Jahre	292 (69) 82 (19) 15 (4) 36 (8)	260 (62) 94 (22) 25 (6) 42 (10)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	243 (57) 182 (43)	243 (58) 178 (42)
<i>Gewicht (kg)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	72,7 (17,7) 69,6 (42,0; 165,5)	74,4 (19,2) 71,1 (39,0; 157,8)
<i>Region, n (%)</i> Amerika Europa ²⁾ Asien	154 (36) 233 (55) 38 (9)	142 (34) 237 (56) 42 (10)
<i>Zeit seit initialer Diagnose (Monate)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	n = 424 1,1 (1,3) 0,9 (0,1; 21,4)	n = 413 1,2 (4,2) 0,9 (0,0; 81,4)
<i>Krankheitstyp, n (%)</i> Hodgkin-Lymphom NLPHL Klassisches HL Nodulär-sklerosierend nicht näher spezifiziertes klassisches HL Mischtyp Lymphozytenreicher Typ Lymphozytenarmer Typ Andere ³⁾	424 (99,8) 0 424 (99,8) 273 (64) 98 (23) 46 (11) 5 (1) 2 (0,5) 1 (0,2)	420 (99,8) 0 420 (99,8) 240 (57) 96 (23) 66 (16) 13 (3) 5 (1) 1 (0,2)
<i>Knochenmarkbeteiligung bei Diagnose/Studieneinschluss, n (%)</i> Ja Nein unbekannt	142 (33) 271 (64) 12 (3)	140 (33) 276 (66) 5 (1)
<i>Extranodale Beteiligung bei initialer Diagnose, n (%)</i> Ja 1 extranodale Lokalisation > 1 extranodale Lokalisation Nein Unbekannt	363 (85) 178 (42) 185 (44) 38 (9) 24 (6)	359 (85) 181 (43) 178 (42) 47 (11) 15 (4)

Studie ECHELON-1 Subgruppe Stadium IV	A+AVD N = 425¹⁾	ABDV N = 421¹⁾
<i>IPFP-Risikofaktorenanzahl, n (%)</i>		
0–1	55 (13)	43 (10)
2–3	225 (53)	227 (54)
4–7	145 (34)	151 (36)
<i>ECOG-PS, n (%)</i>		
0	221 (52)	217 (52)
1	184 (43)	181 (43)
2	20 (5)	22 (5)
≥ 3	0	0
Fehlend	0	1
<i>B-Symptome, n (%)</i>		
Gewichtsverlust ≥ 10 %	276 (65)	256 (61)
Fieber > 38° C	146 (34)	124 (29)
Nachtschweiß	123 (29)	128 (30)
	237 (56)	208 (49)
<i>Palpierbarkeit, n (%)</i>		
Leber	28 (7)	25 (6)
Milz	41 (10)	38 (9)
Co-Morbiditäten	k.A.	k.A.

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

²⁾ Europa beinhaltet an dieser Stelle auch Südafrika und Russland.

³⁾ Patient hatte eine andere Erstdiagnose als das klassische Hodgkin-Lymphom.

Abkürzungen: A+AVD: Brentuximab Vedotin plus Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; HL: Hodgkin-Lymphom; IPFP: International Prognostic Factor Project; ITT: Intention-to-Treat; k.A.: keine Angabe/n; NLPHL: Nodulär-lymphozytenprädominantes Hodgkin-Lymphom; SD: Standardabweichung.

Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation (Behandlungsdauer, Zyklenanzahl) liegen für die bewertungsrelevante Subgruppe nicht vor. Bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie ECHELON-1 erhielten Patientinnen und Patienten im A+AVD-Arm im Median 6 Behandlungszyklen (Spanne: 1–6 Zyklen) über eine mediane Dauer von 24,2 Wochen (Spanne: 2,0–35,0 Wochen) für Brentuximab Vedotin, 24,5 Wochen für Doxorubicin plus Dacarbazin und 24,4 Wochen für Vinblastin (Spanne: 2,0–48,9 Wochen für AVD). Im Kontrollarm erhielten die Patientinnen und Patienten im Median 6 Behandlungszyklen (Spanne: 1–6 Zyklen) über eine mediane Dauer von 24,0 Wochen für alle vier Medikamente der Kombinationschemotherapie (Spanne: 2,0 bis 39,1 Wochen für Bleomycin und 2,0 bis 45,4 Wochen für AVD).

Informationen zur Begleitmedikation und zu den Folgetherapien liegen für die bewertungsrelevante Subgruppe nicht vor.

2.6.2 Mortalität

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind für die bewertungsrelevante Subgruppe in Tabelle 16 abgebildet.

Tabelle 16: Gesamtüberleben; Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1

Studie ECHELON-1 Subgruppe Stadium IV	A+AVD N = 425 ¹⁾	ABVD N = 421 ¹⁾
Beobachtungsdauer für Gesamtüberleben²⁾, Monate		
Median [95%-KI] ³⁾	27,8 [25,59; 28,25]	27,0 [25,17; 27,76]
Gesamtüberleben²⁾		
Verstorben, n (%)	14 (3)	26 (6)
Zensiert, n (%)	411 (97)	395 (95)
Lebend bei letztem Kontakt	375 (88)	351 (83)
Lost to Follow-up	10 (2)	12 (3)
Widerruf durch Patient/Patientin	20 (5)	27 (6)
Andere	6 (1)	5 (1)
Überlebenszeit, Monate		
Median [95%-KI]	n.e [n.e.; n.e.]	n.e [n.e.; n.e.]
min; max	0,3; 48,7 ⁴⁾	0,0 ⁴⁾ ; 48,7 ⁴⁾
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert ⁵⁾	0,51 [0,27; 0,97]; 0,037	

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

²⁾ OS-Interimsanalyse: Datenschnitt 20.04.2017.

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

⁴⁾ Zensierte Beobachtung.

⁵⁾ Hazard Ratio (A+AVD vs. ABVD) und 95%-KI basierend auf unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell. P-Wert basierend auf unstratifiziertem Log-Rank-Test.

Abkürzungen: A+AVD: Brentuximab Vedotin plus Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; n.e.: nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben.

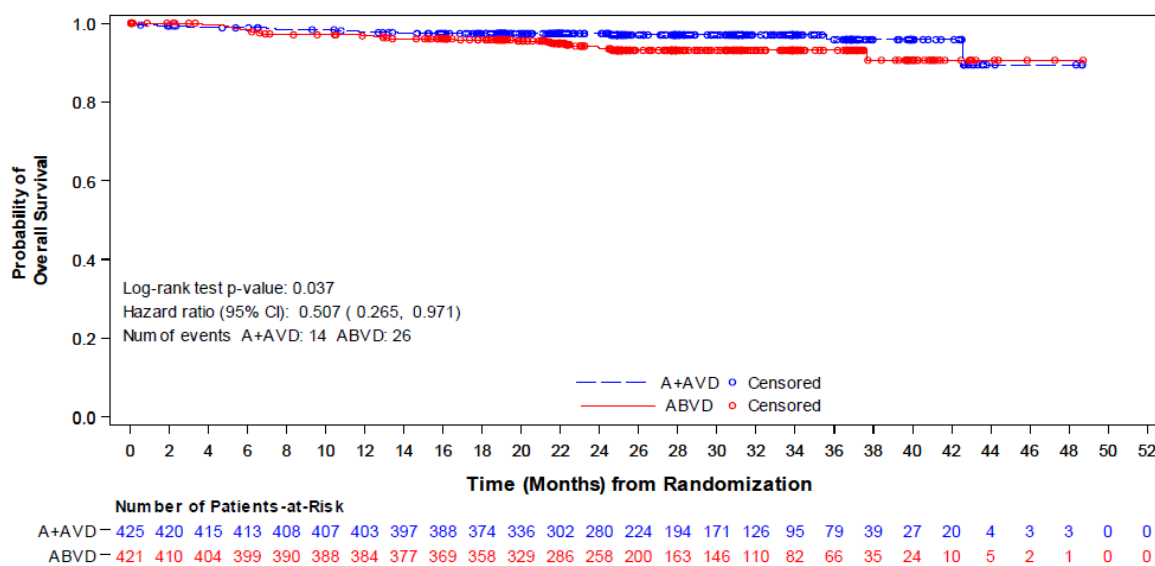


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben, Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1

2.6.3 Morbidität

Die Ergebnisse zum primären Endpunkt mPFS sind für die bewertungsrelevante Subgruppe in Tabelle 17 abgebildet.

Tabelle 17: mPFS gemäß IRF; Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1

Studie ECHELON-1 Subgruppe Stadium IV	A+AVD N = 425 ¹⁾	ABVD N = 421 ¹⁾
Beobachtungsdauer für mPFS, Monate²⁾		
Median [95%-KI] ³⁾	24,7 [24,48; 24,97]	24,7 [24,51; 24,94]
Modifiziertes progressionsfreies Überleben²⁾		
Patientinnen und Patienten mit mPFS-Ereignis, n (%)	77 (18)	102 (24)
Krankheitsprogression	61 (14)	69 (16)
Tod	9 (2)	14 (3)
Erhalt einer anschließenden antineoplastischen Chemo- oder Strahlentherapie für HL nach planmäßigem Abschluss der Erstlinienbehandlung bei unvollständigem Ansprechen	7 (2)	19 (5)
Zensierungen, n (%)	348 (82)	319 (76)
Kein dokumentiertes mPFS-Ereignis	318 (75)	278 (66)
Lost to Follow-up	9 (2)	9 (2)
Widerruf durch Patient/Patientin	14 (3)	14 (3)
Keine Baseline- und/oder Post-Baseline-Bewertung	5 (1)	15 (4)
mPFS-Ereignis nach ≥ 1 fehlenden Visite	0	1 (< 1)
Behandlungsabbruch bei undokum. Krankheitsprogression	2 (< 1)	2 (< 1)
Überlebenszeit, Monate		
Median [95%-KI]	n.e [n.e.; n.e.]	n.e [n.e.; n.e.]
min; max	0,0 ⁴⁾ ; 48,5 ⁴⁾	0,0 ⁴⁾ ; 43,7 ⁴⁾
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert ⁵⁾	0,71 [0,53; 0,96]; 0,023	

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

²⁾ Finale mPFS-Analyse: Datenschnitt 20.04.2017.

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

⁴⁾ Zensierte Beobachtung.

⁵⁾ Hazard Ratio (A+AVD vs. ABVD) und 95%-KI basierend auf unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell. P-Wert basierend auf unstratifiziertem Log-Rank-Test.

Abkürzungen: A+AVD: Brentuximab Vedotin plus Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; HL: Hodgkin-Lymphom; IRF: Unabhängiges Prüfkomitee; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; mPFS: modifiziertes Progressionsfreies Überleben; n.e.: nicht erreicht.

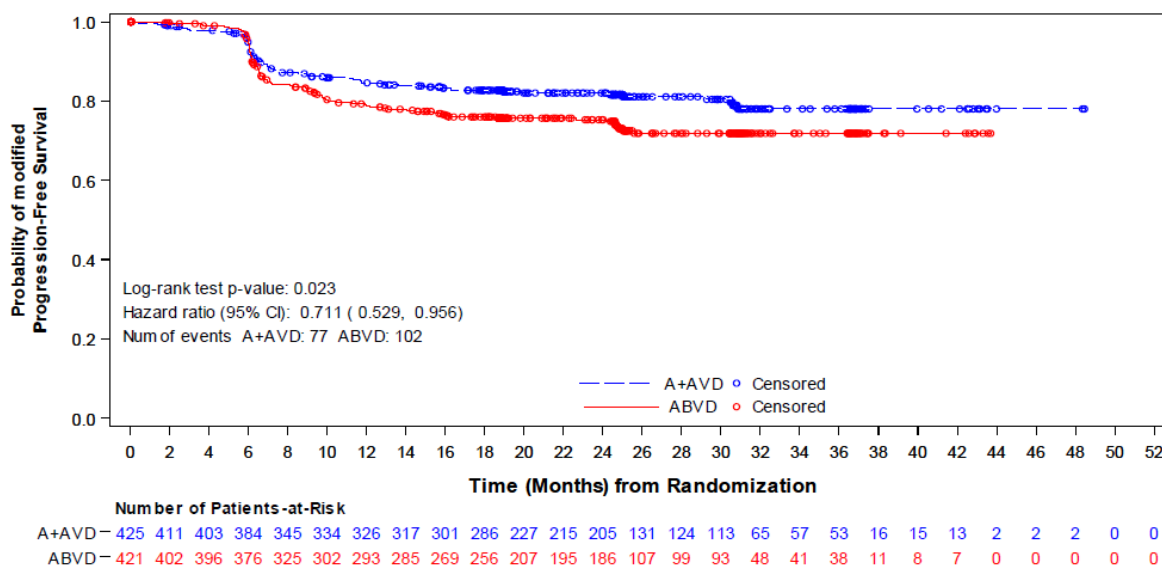


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für mPFS, Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1

Die Ergebnisse zum Endpunkt vollständige Remission sind für die bewertungsrelevante Subgruppe in Tabelle 18 abgebildet.

Tabelle 18: Vollständige Remission gemäß IRF; Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1

Studie ECHELON-1 Subgruppe Stadium IV	A+AVD N = 425 ¹⁾	ABVD N = 421 ¹⁾
CR am Ende der Erstlinienbehandlung (nach Abschluss der randomisierten Behandlung oder einer alternativen Erstlinientherapie)		
Patientinnen und Patienten mit CR, n (%)	298 (70)	290 (69)
Relatives Risiko [95%-KI], p-Wert ³⁾	1,02 [0,93;1,11]; 0,709	

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

²⁾ Datenschnitt 20.04.2017.

³⁾ Fisher's Exact Test.

Abkürzungen: A+AVD: Brentuximab Vedotin plus Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; CR: Vollständige Remission; IRF: Unabhängiges Prüfkomitee, ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall.

Nachfolgend sind die Ergebnisse zum Endpunkt Dauer der vollständigen Remission für die bewertungsrelevante Subgruppe aufgeführt (Tabelle 19).

Tabelle 19: Dauer der vollständigen Remission gemäß IRF; Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1

Studie ECHELON Subgruppe Stadium IV	A+AVD N = 335 ¹⁾	ABVD N = 327 ¹⁾
Beobachtungsdauer, Monate ²⁾		
Median [95%-KI] ³⁾	22,7 [20,99; 23,03]	22,9 [22,57; 23,10]
Dauer der vollständigen Remission ²⁾		
Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	37 (11)	51 (16)
Rezidiv	37 (11)	51 (16)
Zensiert, n (%)	298 (89)	276 (84)
Kein dokumentiertes Rezidiv	298 (89)	276 (84)
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert ⁵⁾	0,69 [0,45; 1,05]; 0,081	

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

²⁾ Datenschnitt 20.04.2017.

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

⁴⁾ Zensierte Beobachtung.

⁵⁾ Hazard Ratio (A+AVD vs. ABVD) und 95%-KI basierend auf unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell. P-Wert basierend auf unstratifiziertem Log-Rank-Test.

Abkürzungen: A+AVD: Brentuximab Vedotin plus Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; CR: Vollständige Remission; IRF: Unabhängiges Prüfungsausschuss; KI: Konfidenzintervall.

Patientenberichtete Endpunkte der Morbidität

In Tabelle 20 sind die Ergebnisse für die EQ-5D-VAS und in Tabelle 21 für die Symptomskalen und Symptomitems des EORTC QLQ-C30 zusammengefasst. Die EQ-5D-VAS wurde bis maximal 3 Jahre nach der letzten Dosis der Studienmedikation bzw. bis zum Progress erhoben, der EORTC-Fragebogen bis zur letzten Studienvisite. Bis zum Zeitpunkt 9 Monate nach Behandlungsende lagen die Rücklaufquoten für die Fragebögen > 70 %.

Tabelle 20: EQ-5D-VAS; Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1

Studie ECHELON-1 Subgruppe Stadium IV	A+AVD N = 425 ¹⁾	ABVD N = 421 ¹⁾	Mittelwertdifferenz [95%-KI], p-Wert ²⁾
EQ-5D-VAS³⁾			
<i>Baseline</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	414 (97,4) 64,87 (23,90)	409 (97,1) 65,40 (24,15)	--
<i>EoT-Visite</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	374 (89,0) 73,96 (20,76)	360 (87,4) 76,70 (18,96)	-2,74 [-5,63; 0,14]; 0,062
<i>9 Monate nach EoT</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	293 (70,6) 82,38 (19,96)	287 (71,0) 82,28 (17,01)	0,11 [-2,92; 3,13]; 0,945

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

²⁾ Keine Angaben zum Test, gemäß eigener Berechnung basiert der p-Wert (zweiseitig) auf einem t-Test.

³⁾ Datenschnitt 20.04.2017; Skala von 0–100, ein höherer Wert entspricht einem besseren Gesundheitszustand.

⁴⁾ Rücklaufquote Fragebogen bezogen auf lebende Patientinnen und Patienten der ITT-Population der Subgruppe Stadium IV.

Abkürzungen: A+AVD: Brentuximab Vedotin plus Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; EoT: Behandlungsende; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung.

Tabelle 21: Symptom-Skalen und Symptom-Items des EORTC QLQ-C30; Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1

Studie ECHELON-1 Subgruppe Stadium IV	A+AVD N = 425 ¹⁾	ABVD N = 421 ¹⁾	Mittelwertdifferenz ²⁾ [95%-KI], p-Wert
EORTC QLQ-C30 – Skala Fatigue³⁾			
<i>Baseline</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	414 (97,4) 38,34 (27,27)	412 (97,9) 38,97 (27,53)	--
<i>Veränderung zu Baseline bei EoT</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	366 (87,1) -8,12 (30,76)	361 (87,6) -14,42 (27,41)	6,53 [3,40; 9,67]; < 0,001
<i>Veränderung zu Baseline nach 9 Monaten nach EoT</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	295 (71,1) -20,00 (29,22)	289 (71,5) -19,17 (28,79)	-0,43 [-3,49; 2,64]; 0,783
EORTC QLQ-C30 – Skala Schmerz³⁾			
<i>Baseline</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	414 (97,4) 27,42 (29,21)	412 (97,9) 25,61 (28,65)	--
<i>Veränderung zu Baseline bei EoT</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	366 (87,1) -8,56 (29,68)	361 (87,6) -12,28 (28,55)	5,33 [2,39; 8,26]; < 0,001
<i>Veränderung zu Baseline nach 9 Monaten nach EoT</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	295 (71,1) -14,86 (29,10)	289 (71,5) -13,03 (28,79)	-0,11 [-3,00; 2,79]; 0,942
EORTC QLQ-C30 – Skala Übelkeit und Erbrechen³⁾			
<i>Baseline</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	414 (97,4) 7,05 (15,01)	412 (97,9) 8,05 (16,75)	--
<i>Veränderung zu Baseline bei EoT</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	366 (87,1) -1,64 (17,76)	361 (87,6) -4,11 (17,42)	1,78 [0,17; 3,39]; 0,030
<i>Veränderung zu Baseline nach 9 Monaten nach EoT</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	295 (71,1) -4,07 (14,95)	289 (71,5) -4,67 (17,90)	-0,37 [-1,97; 1,23]; 0,651
EORTC QLQ-C30 – Item Dyspnoe³⁾			
<i>Baseline</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	414 (97,4) 19,81 (26,44)	411 (98,6) 20,68 (26,38)	--
<i>Veränderung zu Baseline bei EoT</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	366 (87,1) -5,83 (30,46)	360 (87,4) -4,54 (30,69)	-2,07 [-5,16; 1,03]; 0,190
<i>Veränderung zu Baseline nach 9 Monaten nach EoT</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	294 (70,8) -10,66 (27,67)	288 (71,3) -10,07 (28,70)	-2,40 [-5,09; 0,28]; 0,079

Studie ECHELON-1 Subgruppe Stadium IV	A+AVD N = 425 ¹⁾	ABVD N = 421 ¹⁾	Mittelwertdifferenz ²⁾ [95%-KI], p-Wert
EORTC QLQ-C30 – Item Appetitverlust³⁾			
<i>Baseline</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	414 (97,4) 25,76 (30,63)	411 (98,6) 24,90 (30,52)	--
<i>Veränderung zu Baseline bei EoT</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	365 (86,9) -14,98 (29,67)	361 (87,6) -15,24 (32,94)	1,61 [-1,15; 4,38]; 0,252
<i>Veränderung zu Baseline nach 9 Monaten nach EoT</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	295 (71,1) -18,31 (29,80)	289 (71,5) -17,76 (30,93)	-0,69 [-3,11; 1,74]; 0,577
EORTC QLQ-C30 – Item Schlaflosigkeit³⁾			
<i>Baseline</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	414 (97,4) 34,70 (33,06)	412 (97,9) 36,49 (33,67)	--
<i>Veränderung zu Baseline bei EoT</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	366 (87,1) -12,93 (36,55)	361 (87,6) -18,19 (36,07)	4,53 [0,93; 8,13]; 0,014
<i>Veränderung zu Baseline nach 9 Monaten nach EoT</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	294 (70,8) -19,05 (32,82)	289 (71,5) -17,99 (34,46)	-1,40 [-4,94; 2,15]; 0,440
EORTC QLQ-C30 – Item Obstipation³⁾			
<i>Baseline</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	412 (96,9) 12,62 (23,31)	411 (98,6) 13,95 (24,42)	--
<i>Veränderung zu Baseline bei EoT</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	364 (86,7) -4,30 (28,04)	361 (87,6) -4,80 (25,85)	0,03 [-2,69; 2,75]; 0,983
<i>Veränderung zu Baseline nach 9 Monaten nach EoT</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	293 (70,6) -7,05 (24,74)	289 (71,5) -7,38 (25,45)	-1,10 [-3,36; 1,16]; 0,341
EORTC QLQ-C30 – Item Diarrhö³⁾			
<i>Baseline</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	412 (96,9) 7,69 (18,39)	411 (98,6) 6,33 (15,72)	--
<i>Veränderung zu Baseline bei EoT</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	363 (86,4) -2,85 (21,77)	359 (87,1) 0,00 (20,70)	-1,88 [-4,0; 0,27]; 0,087
<i>Veränderung zu Baseline nach 9 Monaten nach EoT</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	292 (70,4) -3,54 (20,47)	288 (71,3) -0,12 (19,58)	-2,97 [-5,18; -0,77]; 0,008

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

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

Wert, Interaktionsterm zwischen Baseline-Wert und Studienvsiste und die Stratifizierungsfaktoren Region und IPFP-Risikofaktorenanzahl).

³⁾ Datenschnitt 20.04.2017; Skala: 0–100. Höhere Werte auf den Symptomskalen bzw. den einzelnen Symptomitems bedeuten schwerere Symptomatik.

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

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

2.6.4 Lebensqualität

In Tabelle 22 sind die Ergebnisse für die Skalen der Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 zusammengefasst. Der EORTC-Fragebogen wurde bis zur letzten Studienvsiste erhoben. Bis zum Zeitpunkt 9 Monate nach Behandlungsende lagen die Rücklaufquoten für den Fragebogen > 70 %.

Tabelle 22: Skalen der Lebensqualität des EORTC QLQ-C30; Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1

Studie ECHELON-1 Subgruppe Stadium IV	A+AVD N = 425 ¹⁾	ABVD N = 421 ¹⁾	Mittelwertdifferenz ²⁾ [95%-KI], p-Wert
EORTC QLQ-C30 – Globale Skala allgemeiner Gesundheitsstatus / Lebensqualität³⁾			
<i>Baseline</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	412 (96,9) 63,03 (22,38)	412 (97,9) 61,83 (23,30)	
<i>Veränderung zu Baseline bei EoT</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	363 (86,4) 5,92 (24,05)	359 (87,1) 10,40 (23,70)	-4,67 [-7,21; -2,14]; < 0,001
<i>Veränderung zu Baseline nach 9 Monaten nach EoT</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	292 (70,4) 16,24 (22,86)	289 (71,5) 14,62 (23,13)	1,50 [-1,09; 4,09]; 0,256
EORTC QLQ-C30 – Skala physische Funktion³⁾			
<i>Baseline</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	414 (97,4) 82,41 (19,47)	412 (97,9) 81,79 (19,94)	
<i>Veränderung zu Baseline bei EoT</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	366 (87,1) -1,72 (22,59)	361 (87,6) 5,44 (20,56)	-6,64 [-9,08; -4,21]; < 0,001
<i>Veränderung zu Baseline nach 9 Monaten nach EoT</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	295 (71,1) 7,45 (20,12)	289 (71,5) 9,08 (19,60)	-1,14 [-3,25; 0,97]; 0,290
EORTC QLQ-C30 – Skala Rollenfunktion³⁾			
<i>Baseline</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	414 (97,4) 71,14 (31,20)	412 (97,9) 71,80 (30,52)	
<i>Veränderung zu Baseline bei EoT</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	366 (87,1) 1,96 (34,65)	361 (87,6) 10,34 (32,29)	-9,14 [-12,73; -5,56]; < 0,001

Studie ECHELON-1 Subgruppe Stadium IV	A+AVD N = 425¹⁾	ABVD N = 421¹⁾	Mittelwertdifferenz²⁾ [95%-KI], p-Wert
<i>Veränderung zu Baseline nach 9 Monaten nach EoT</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	295 (71,1) 16,16 (32,48)	289 (71,5) 14,71 (32,16)	0,37 [-2,76, 3,50]; 0,816
EORTC QLQ-C30 – Skala emotionale Funktion³⁾			
<i>Baseline</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	412 (96,9) 74,95 (23,22)	412 (97,9) 76,48 (21,05)	
<i>Veränderung zu Baseline bei EoT</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	364 (86,7) 7,32 (22,02)	359 (87,1) 7,61 (19,51)	-1,62 [-4,11; 0,88]; 0,204
<i>Veränderung zu Baseline nach 9 Monaten nach EoT</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	292 (70,4) 13,00 (23,53)	288 (71,3) 8,36 (21,30)	2,49 [-0,30; 5,28]; 0,081
EORTC QLQ-C30 – Skala kognitive Funktion³⁾			
<i>Baseline</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	412 (96,9) 86,33 (19,67)	412 (97,9) 87,30 (20,28)	
<i>Veränderung zu Baseline bei EoT</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	364 (86,7) -1,51 (21,03)	359 (87,1) -1,02 (20,60)	-0,99 [-3,51; 1,52]; 0,440
<i>Veränderung zu Baseline nach 9 Monaten nach EoT</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	292 (70,4) 2,91 (19,59)	289 (71,5) -0,40 (21,04)	3,03 [0,43; 5,63]; 0,022
EORTC QLQ-C30 – Skala soziale Funktion³⁾			
<i>Baseline</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	412 (96,9) 75,16 (27,67)	411 (97,6) 75,95 (27,78)	
<i>Veränderung zu Baseline bei EoT</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	363 (86,4) -0,37 (30,24)	358 (86,9) 6,89 (29,13)	-8,14 [-11,57; -4,71]; < 0,001
<i>Veränderung zu Baseline nach 9 Monaten nach EoT</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	292 (70,4) 11,76 (27,05)	287 (71,0) 10,80 (29,88)	0,30 [-2,90; 3,49]; 0,855

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

²⁾ LS Difference basierend auf gemischtem linearem Modell mit wiederholten Messungen (unabhängige Variablen (feste Effekte): Behandlungsgruppe, Studienvsiste, Interaktionsterm zwischen Behandlungsgruppe und Studienvsiste, Baseline-Wert, Interaktionsterm zwischen Baseline-Wert und Studienvsiste und die Stratifizierungsfaktoren Region und IPFP-Risikofaktorenanzahl).

³⁾ Datenschnitt 20.04.2017; Skala: 0–100. Höhere Werte der Skalen bedeuten eine bessere Lebensqualität.

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

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

2.6.5 Sicherheit

Die dargestellten UE beziehen sich auf die Treatment-emergent-Periode, die die Zeit von der ersten Dosis des Studienmedikaments bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Erstlinientherapie umfasst. Für die bewertungsrelevante Subgruppe liegen keine Informationen zur Expositionsdauer mit der Studienmedikation bzw. mittlere Behandlungszeit in den Studienarmen vor. Bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie ECHELON-1 betrug die mediane Behandlungsdauer im Interventionsarm 24,2 Wochen für Brentuximab Vedotin, 24,5 Wochen für Doxorubicin plus Dacarbazin und 24,4 Wochen für Vinblastin. Im Kontrollarm betrug die mediane Behandlungsdauer für alle 4 Medikamente 24,0 Wochen. Eine Zusammenfassung zum Auftreten der UE ist in Tabelle 23 abgebildet.

Tabelle 23: Zusammenfassung der UE; Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1

Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Ereignis	A+AVD N = 424 ¹⁾ n (%)	ABVD N = 413 ¹⁾ n (%)	Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert ²⁾
UE	416 (98)	403 (98)	
UE CTCAE-Grad ≥ 3	352 (83)	278 (67)	1,23 [1,14; 1,34]; < 0,0001
SUE	170 (40)	114 (28)	1,45 [1,20; 1,77]; 0,00014
UE, das zum Abbruch von ≥ 1 Komponente der Studienmedikation führte	44 (10)	66 (16)	0,65 [0,46; 0,93]; 0,01651

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

²⁾ P-Wert basierend auf Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test (Quelle: Modul 4).

Abkürzungen: A+AVD: Brentuximab Vedotin plus Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

Unerwünschte Ereignisse

Die aufgetretenen UE nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) jeglichen Schweregrades mit Inzidenz ≥ 10 % in einem Studienarm sind in Tabelle 24 dargestellt.

Tabelle 24: UE jeglichen Schweregrades mit Inzidenz ≥ 10 % in einem Studienarm; Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	A+AVD N = 424 ¹⁾ n (%)	ABVD N = 413 ¹⁾ n (%)	Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert ²⁾
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	348 (82)	309 (75)	1,10 [1,02; 1,18]; 0,0107
Nausea	214 (50)	214 (52)	0,97 [0,85; 1,11]
Erbrechen	131 (31)	107 (26)	1,19 [0,96; 1,48]
Obstipation	168 (40)	155 (38)	1,06 [0,89; 1,25]
Bauchschmerzen	82 (19)	44 (11)	1,82 [1,29; 2,55]
Oberbauchschmerzen	43 (10)	22 (5)	1,90 [1,16; 3,13]
Diarrhö	113 (27)	77 (19)	1,43 [1,11; 1,85]
Stomatitis	95 (22)	63 (15)	1,47 [1,10; 1,96]
Dyspepsie	53 (13)	49 (12)	1,05 (0,73; 1,52]

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	A+AVD N = 424 ¹⁾ n (%)	ABVD N = 413 ¹⁾ n (%)	Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert ²⁾
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	314 (74)	230 (56)	1,33 [1,20; 1,47]; < 0,0001
Neutropenie	259 (61)	189 (46)	1,34 [1,17; 1,52]
Febrile Neutropenie	80 (19)	35 (8)	2,23 [1,53; 3,23]
Anämie	96 (23)	45 (11)	2,08 [1,50; 2,88]
Erkrankungen des Nervensystems	307 (72)	219 (53)	1,37 [1,23; 1,52]; < 0,0001
Periphere sensorische Neuropathie	125 (29)	70 (17)	1,74 [1,34; 2,25]
Periphere Neuropathie	101 (24)	45 (11)	2,19 [1,58; 3,02]
Parästhesie	50 (12)	48 (12)	1,02 [0,70; 1,47]
Kopfschmerzen	57 (13)	61 (15)	0,91 [0,65; 1,27]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	257 (61)	250 (61)	1,00 [0,90; 1,12]; 0,9810
Fatigue	127 (30)	125 (30)	0,99 [0,81; 1,22]
Asthenie	49 (12)	26 (6)	1,84 [1,16; 2,90]
Pyrexie	112 (26)	100 (24)	1,09 [0,86; 1,38]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	231 (54)	163 (39)	1,38 [1,19; 1,60]; < 0,0001
Schmerzen in den Extremitäten	52 (12)	38 (9)	1,33 [0,90; 1,98]
Rückenschmerzen	50 (12)	29 (7)	1,68 [1,09; 2,60]
Knochenschmerzen	84 (20)	36 (9)	2,27 [1,58; 3,28]
Arthralgie	53 (13)	52 (13)	0,99 [0,69; 1,42]
Myalgie	47 (11)	43 (10)	1,07 [0,72; 1,57]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	220 (52)	205 (50)	1,05 [0,92; 1,20]; 0,5153
Infektionen der oberen Atemwege	43 (10)	36 (9)	1,16 [0,76; 1,77]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	215 (51)	178 (43)	1,18 [1,02; 1,36]; 0,0275
Alopezie	116 (27)	98 (24)	1,15 [0,91; 1,45]
Untersuchungen	191 (45)	111 (27)	1,68 [1,39; 2,03]; < 0,0001
Gewicht vermindert	93 (22)	24 (6)	3,77 [2,46; 5,79]
Neutrophilenzahl erniedrigt	53 (13)	44 (11)	1,17 [0,81; 1,71]
Alanin-Aminotransferase erhöht	41 (10)	15 (4)	2,66 [1,50; 4,74]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	179 (42)	179 (43)	0,97 [0,83; 1,14]; 0,7425
Oropharyngeale Schmerzen	44 (10)	34 (8)	1,26 [0,82; 1,93]
Husten	60 (14)	78 (19)	0,75 [0,55; 1,02]
Dyspnoe	45 (11)	75 (18)	0,58 [0,41; 0,82]

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	A+AVD N = 424 ¹⁾ n (%)	ABVD N = 413 ¹⁾ n (%)	Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert ²⁾
Psychiatrische Erkrankungen	122 (29)	81 (20)	1,47 [1,15; 1,88]; 0,0020
Insomnie	80 (19)	43 (10)	1,81 [1,28; 2,56]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	118 (28)	79 (19)	1,46 [1,13; 1,87]; 0,0030
Verminderter Appetit	72 (17)	43 (10)	1,63 [1,15; 2,32]
Gefäßerkrankungen	86 (20)	93 (23)	0,90 [0,70; 1,17]; 0,4307
Herzerkrankungen	42 (10)	26 (6)	1,57 [0,98; 2,52]; 0,0561
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	37 (9)	40 (0)	0,90 [0,59; 1,38]; 0,6315

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

²⁾ P-Wert basierend auf Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test (Quelle: Modul 4); nicht für Preferred Terms berichtet.

Abkürzungen: A+AVD: Brentuximab Vedotin plus Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm sind in Tabelle 25 dargestellt.

Tabelle 25: SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ in einem Studienarm; Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	A+AVD N = 424 ¹⁾ n (%)	ABVD N = 413 ¹⁾ n (%)	Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert ²⁾
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	85 (20)	32 (8)	2,59 [1,76; 3,80]; < 0,0001
Febrile Neutropenie	71 (17)	29 (7)	2,39 [1,58; 3,59]; < 0,0001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	60 (14)	41 (10)	1,43 [0,98; 2,07]; 0,0609
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	37 (9)	16 (4)	2,25 [1,27; 3,99]; 0,0040
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	34 (8)	25 (6)	1,33 [0,81; 2,18]; 0,2680
Pyrexie	26 (6)	21 (5)	1,21 [0,69; 2,11]; 0,5108
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	17 (4)	20 (5)	0,83 [0,44; 1,56]; 0,5579

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

²⁾ P-Werte basierend auf Mantel-Haenszel Chi-quadrat-Test (Quelle: Modul 4).

Abkürzungen: A+AVD: Brentuximab Vedotin plus Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se.

Angaben zu UE und SUE des Schweregrades ≥ 3 klassifiziert nach SOC und PT liegen für die bewertungsrelevante Subgruppe (mit Ausnahme der Angaben unter UE von besonderem Interesse) nicht vor.

UE von besonderem Interesse

In Tabelle 26 sind die (S)UE von besonderem Interesse klassifiziert nach Schweregrad dargestellt. Der Schweregrad 5 trat bei peripheren Neuropathien und Neutropenien nicht auf. Für die SMQ/SSQ periphere Neuropathien liegen keine Informationen zu SUE vor.

Tabelle 26: UE von besonderem Interesse; Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1

Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 UE von besonderem Interesse	A+AVD N = 424 ¹⁾ n (%)	ABVD N = 413 ¹⁾ n (%)	Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert ²⁾
Interstitielle Lungenerkrankungen (SMQ)³⁾			
UE jeglichen Schweregrades	8 (2)	27 (7)	0,29 [0,13; 0,63]; 0,0008
CTCAE-Grad ≥ 3	4 (< 1)	13 (3)	0,30 [0,10; 0,91]; 0,0239
SUE	4 (< 1)	12 (3)	0,33 [0,11; 0,999]; 0,0383
Jegliche periphere Neuropathie (SMQ)			
UE jeglichen Schweregrades	283 (67)	165 (40)	1,67 [1,46; 1,91]; < 0,0001
CTCAE-Grad 3	40 (9)	8 (2)	4,87 [2,31; 10,28]; 0,0001
CTCAE-Grad 4	1 (< 1)	0	n.b.; 0,3237
Periphere motorische Neuropathie (SSQ)			
UE jeglichen Schweregrades	47 (11)	18 (4)	2,54 [1,50; 4,30]; 0,0003
CTCAE-Grad 3	12 (3)	0	n.b.; 0,0006
CTCAE-Grad 4	0	0	n.b.
Periphere sensorische Neuropathie (SSQ)			
UE jeglichen Schweregrades	271 (64)	159 (38)	1,66 [1,44; 1,91]; < 0,0001
CTCAE-Grad 3	36 (8)	8 (2)	4,38 [2,06; 9,32]; < 0,0001
CTCAE-Grad 4	1 (< 1)	0	n.b.; 0,3237
Neutropenie (PT Neutropenie und PT erniedrigte Neutrophilenzahl)			
UE jeglichen Schweregrades	302 (71)	226 (55)	1,30 [1,17; 1,45]; < 0,0001
CTCAE-Grad 3	84 (20)	89 (22)	0,92 [0,71; 1,20]; 0,5349
CTCAE-Grad 4	200 (47)	113 (27)	1,72 [1,43; 2,08]; < 0,0001
SUE jeglichen Schweregrades	18 (4)	2 (< 1)	8,77 [2,05; 37,54]; 0,0004
CTCAE-Grad 3	1 (< 1)	0	n.b.
CTCAE-Grad 4	16 (4)	2 (< 1)	7,79 [1,80; 33,68]; 0,0010
Febrile Neutropenie (PT)			
UE jeglichen Schweregrades	80 (19)	35 (8)	2,23 [1,53; 3,23]; < 0,0001
CTCAE-Grad 3	56 (13)	25 (6)	2,18 [1,39; 3,43]; 0,0005
CTCAE-Grad 4	24 (6)	10 (2)	2,34 [1,13; 4,83]; 0,0177
SUE jeglichen Schweregrades	71 (17)	29 (7)	2,39 [1,58; 3,59]; < 0,0001
CTCAE-Grad 3	48 (11)	21 (5)	2,23 [1,36; 3,65]; 0,0010
CTCAE-Grad 4	23 (5)	8 (2)	2,80 [1,27; 6,19]; 0,0076

- 1) Sicherheitspopulation der Subgruppe des Stadiums IV (zulassungskonforme Population).
 2) P-Werte basierend auf Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test (Quelle: Modul 4).
 3) PT Lungeninfiltration, PT Pneumonitis, PT Interstitielle Lungenerkrankung, PT Akutes Atemnotsyndrom, PT Lungenfibrose, PT Lungentoxizität.

Abkürzungen: A+AVD: Brentuximab Vedotin plus Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n.b.: nicht berechenbar; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Term/s; SMQ: Standardisierter MedDRA-Query; SSQ: Spezieller Such-Query; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

Rückbildung der peripheren Neuropathien

Angaben zur Rückbildung der peripheren Neuropathien zum Behandlungsende und zur letzten Nachbeobachtung sind in Tabelle 27 dargestellt.

Tabelle 27: Rückbildung der peripheren Neuropathien; Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1, Datenschnitt 20.04.2017

Periphere Neuropathie (SMQ)	A+AVD N = 424¹⁾ n (%)	ABVD N = 413¹⁾ n (%)
EoT-Visite	N = 283 ²⁾	N = 165 ²⁾
Rückbildung oder Verbesserung von PN-Ereignissen	142 (50)	104 (63)
Rückbildung aller PN-Ereignisse	81 (29)	78 (47)
Verbesserung von PN-Ereignissen	61 (22)	26 (16)
Keine vollständige Rückbildung oder keine Verbesserung von PN-Ereignissen	141 (50)	61 (37)
Anhaltende PN ³⁾	202 (71)	87 (53)
CTCAE-Grad 3	19 (7)	5 (3)
CTCAE-Grad 4	1 (< 1)	0
Letzte Nachbeobachtung, Datenschnitt 20.04.2017	N = 283 ²⁾	N = 165 ²⁾
Rückbildung oder Verbesserung von PN-Ereignissen ⁴⁾	66 (23)	27 (16)
Rückbildung aller PN-Ereignisse ⁴⁾	50 (18)	21 (13)
Verbesserung von PN-Ereignissen ⁴⁾	16 (6)	6 (4)
Keine vollständige Rückbildung oder keine Verbesserung von PN-Ereignissen ³⁾	136 (48)	60 (36)
Anhaltende PN ⁵⁾	152 (54)	66 (40)
CTCAE-Grad 3	8 (3)	3 (2)
CTCAE-Grad 4	1 (< 1)	0

- 1) Sicherheitspopulation der Subgruppe des Stadiums IV (zulassungskonforme Population).
 2) Patientinnen und Patienten mit peripherer Neuropathie (SMQ); Bezugspopulation für prozentualen Anteil.
 3) Anhaltendes Ereignis zu EoT-Visite = Ereignis, dessen Ereignisende nach der EoT-Visite lag oder bei fehlendem Datum zum Ereignisende die letztverfügbare Follow-up-Visite die EoT-Visite oder eine nachfolgende Visite war.
 4) Nur Veränderungen von Patientinnen und Patienten mit bei EoT-Visite bestehender PN.
 5) Anhaltendes Ereignis zur letzten Nachbeobachtung = Ereignis mit dem Status "nicht aufgelöst" oder "unbekannt" oder Ereignisse ohne Datum zum Ereignisende.

Abkürzungen: A+AVD: Brentuximab Vedotin plus Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; EoT: Behandlungsende; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PN: Periphere Neuropathie; SMQ: Standardisierter MedDRA-Query.

3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Brentuximab Vedotin

Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf die Zulassungserweiterung von Brentuximab Vedotin, welche die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit bislang unbehandeltem CD30-positivem Hodgkin-Lymphom im Stadium IV in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin umfasst.

Mit der pivotalen Studie liegen Daten zu Brentuximab Vedotin für therapienaive erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem klassischem HL vor, wobei ein fortgeschrittenes Stadium als Stadium III oder IV gemäß Ann-Arbor-Klassifikation definiert war. Von der Studie ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit nodulär-lymphozytenprädominanten HL, welche ca. 5 % der HL-Erkrankten ausmachen sowie Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS > 2. Die im Anwendungsgebiet definierte CD30-Positivität war kein Einschlusskriterium in dieser Studie. Von etwa einem Viertel der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten lagen keine Informationen zum CD30-Status vor. Von den Patientinnen und Patienten, bei denen eine CD30-Bewertung verfügbar war, wurden basierend auf immunohistochemischen Untersuchungen weniger als ein Prozent als CD30-negativ klassifiziert.

Die in der Studie verabreichte Dosierung stimmt mit der Dosierung gemäß Fachinformation überein.

3.2 Design und Methodik der Studie

Die Nutzenbewertung stützt sich auf die multizentrische, offene, randomisiert kontrollierte Phase-III-Studie ECHELON-1. Die Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Brentuximab Vedotin in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (A+AVD) im Vergleich zu Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin (ABVD) in der Behandlung therapienaiver Patientinnen und Patienten mit klassischem HL des Stadiums III oder IV im Alter von ≥ 18 Jahren. Der primäre Endpunkt war das modifizierte progressionsfreie Überleben (mPFS). Das Gesamtüberleben wurde als sekundärer Endpunkt erhoben. Als weitere Endpunkte wurden u. a. das vollständige Ansprechen, die Dauer des vollständigen Ansprechens, das krankheitsfreie Überleben und ereignisfreie Überleben beurteilt. Patientenberichtete Endpunkte wurden mit dem EORTC QLQ-C30, der EQ-5D-VAS und dem FACIT-Dyspnea 10 sowie der FACT/GOG-NTx-Subskala erhoben. Die Randomisierung von 1.334 Patienten (1:1) erfolgte stratifiziert nach Region und Anzahl der IPFP-Risikofaktoren. Nach Behandlungsende schloss sich eine Nachbeobachtungsperiode an, in welcher Studienvsiten alle 3 Monate innerhalb der ersten 36 Monate und anschließend alle 6 Monate bis zum Studienende durchgeführt wurden. Als Studienende wurde das Erreichen von 112 OS-Ereignissen (etwa 5 Jahre nach Einschluss der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten) festgelegt. Die Nachbeobachtungsperiode der Studie ist noch nicht abgeschlossen. Es liegen die Auswertungen zum Datenschnitt der primären Analyse des primären Endpunktes (20.04.2017) vor. Für das Gesamtüberleben wurden die Patientinnen und Patienten zu diesem Datenschnitt im Median 28 bzw. 27 Monate beobachtet.

Da sich das neue Anwendungsgebiet von Brentuximab Vedotin nur auf die Behandlung des HL im Stadium IV bezieht, ist für die Nutzenbewertung nur die Subgruppe der Patientinnen und Patienten

mit Stadium IV bewertungsrelevant. Der pU legte mit dem Dossier Analysen der Studie ECHELON-1 für diese Subgruppe vor, die Grundlage der Nutzenbewertung sind.

Studienpopulation – Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit Stadium IV

Bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie ECHELON-1 wiesen 64 % der Patientinnen und Patienten im Brentuximab-Vedotin-Arm und 63 % im Kontrollarm das Krankheitsstadium IV auf. Diese insgesamt 846 Patientinnen und Patienten bilden die bewertungsrelevante Subgruppe des Stadium IV.

Die berichteten demographischen und krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika wiesen keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen der bewertungsrelevanten Subgruppe auf (vgl. Tabelle 15) auf. Das mediane Alter betrug im Interventionsarm 36 Jahre und im Kontrollarm 38 Jahre. Es wurden etwas mehr Männer als Frauen eingeschlossen. Mehrheitlich wiesen die Patientinnen und Patienten ein klassisches HL des nodulär-sklerosierenden Typs auf (64 bzw. 57 %). Eine extranodale Beteiligung wurde bei 85 % der Patientinnen und Patienten berichtet. Bei einem Drittel wurde eine Knochenmarksbeteiligung festgestellt. Im Hinblick auf die IPFP-Risikofaktoren lagen bei etwas mehr als der Hälfte der Patientinnen und Patienten 2–3 Risikofaktoren und bei etwa einem Drittel 4–7 Risikofaktoren vor; ein geringerer Anteil (13 bzw. 10 %) wies keinen oder nur einen Risikofaktor auf. Hauptsächlich wurden Patientinnen und Patienten mit einem guten Gesundheitszustand (ECOG-PS 0 oder 1) untersucht; der Anteil der Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2 betrug 5 %. Etwa zwei Drittel der Untersuchten litten unter B-Symptomen. Angaben zum CD30-Status liegen für die bewertungsrelevante Subgruppe nicht vor.

Studienmedikation

Die Studienbehandlung umfasste in der Interventionsgruppe die Kombinationstherapie aus Brentuximab Vedotin 1,2 mg/kg plus Doxorubicin 25 mg/m², Vinblastin 6 mg/m² und Dacarbazin 375 mg/m². Gemäß Protokoll war keine routinemäßige Prämedikation mit Wachstumsfaktoren bei der Therapie mit Brentuximab Vedotin vorgesehen. Im Studienverlauf wurde von einem unabhängigen Daten-Monitoring-Komitee die prophylaktische Gabe von G-CSF (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor) ab Zyklus 1 im A+AVD-Arm empfohlen. Diese Empfehlungen wurde am 10. April 2015 an die Studienzentren kommuniziert, nach dem bereits mindestens 86 % der Patientinnen und Patienten eingeschlossen waren.

Die Kontrollgruppe wurde mit Doxorubicin 25 mg/m², Bleomycin 10 Einheiten/m², Vinblastin 6 mg/m² und Dacarbazin 375 mg/m² behandelt.

Die Studienmedikation wurde jeweils an den Tagen 1 und 15 jedes 28-tägigen Zyklus für maximal sechs Therapiezyklen verabreicht. Entsprechend des Studienprotokolls fand nach zwei Behandlungszyklen eine Krankheitsbewertung (CT und PET (Positronen-Emissions-Tomographie)) statt. Während Patientinnen und Patienten mit einem Deauville-Score von ≤ 4 die Behandlung gemäß der Randomisierung (A+AVD oder ABVD) fortsetzten, konnten Patientinnen und Patienten mit einem Deauville-Score von 5 eine alternative Therapie nach Ermessen des ärztlichen Studienpersonals für den Rest der Dauer der geplanten Erstlinientherapie erhalten.

Angaben dazu, wie viele Patientinnen und Patienten in der bewertungsrelevanten Subgruppe eine alternative Erstlinientherapie erhielten, liegen ebenso wie weitere Informationen zum Patientenfluss (frühzeitiger Therapieabbruch, Studienabbruch), zur Exposition mit der Studienmedikation (Behandlungsdauer, Zyklenanzahl) und zur Beobachtungszeit nicht vor.

Gemäß Protokoll konnten u. a. Steroide, Wachstumsfaktoren und G-CSF (bei Neutropenien) als Begleitmedikation in beiden Studienarmen eingesetzt werden. Zudem wurde, wie oben ausgeführt, die G-CSF-Prophylaxe für die Interventionsgruppe am Ende der Studie eingeführt, als der Großteil der Patientinnen und Patienten die Behandlung bereits abgeschlossen hatte. Informationen zu den eingesetzten Begleitmedikationen und Folgetherapien stehen für die bewertungsrelevante Subgruppe mit Ausnahme der Angaben zur G-CSF-Prophylaxe (siehe Kapitel 3.5) nicht zur Verfügung.

Zu beachten ist, dass in der vorliegenden Indikation derzeit die Behandlung mit BEACOPP^{eskaliert} empfohlen wird [8]. Die Ergebnisse des Kontrollarms ABDV sind somit nicht vollständig mit der Versorgungssituation in Deutschland vergleichbar.

Statistische Analysen

Die Analyse zum Gesamtüberleben erfolgte für die bewertungsrelevante Subgruppe in einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell und wich damit von der OS-Analyse für die Gesamtpopulation im Studienbericht ab, wo ein für Region und Anzahl der IPFP-Risikofaktoren stratifiziertes Modell verwendet wurde. Die Rationale dafür wurde nicht dargelegt.

Die Analyse der kontinuierlichen Variablen des EORTC-Fragebogens wurde für die bewertungsrelevante Subgruppe analog der Analysen im Studienbericht anhand eines gemischten Modells für wiederholte Messungen durchgeführt. Dem Modell liegt die Annahme zugrunde, dass fehlende Werte zufällig auftreten. Inwieweit die *Missing-at-Random*-Annahme im vorliegenden Fall plausibel ist, wurde nicht begründet. Ebenso wurde die Annahme einer unstrukturierten Kovarianzstruktur für das Modell nicht begründet. Modelle mit alternativen Annahmen wurden nicht vorgelegt. Imputationen für fehlende Werte wurden nicht beschrieben. Daher wird davon ausgegangen, dass keine Ersetzungen vorgenommen wurden. Im Hinblick auf den Anteil an fehlenden Werten zu den Erhebungszeitpunkten während der Behandlung (Abfall der Rücklaufquote bis Zyklus 6 auf etwa 80 % im Brentuximab-Vedotin-Arm und 87 % im Kontrollarm) und der Nachbeobachtungsperiode (Rücklaufquote nach 12 Monaten nach Behandlungsende < 70 %) wird der Umgang mit fehlenden Werten kritisch betrachtet.

Im Dossier wurde auf eine Auswertung der im SAP geplanten Subgruppen (siehe Tabelle 1) verzichtet und nur für die Subgruppe älterer Patientinnen und Patienten die Ergebnisse einzelner Endpunkte (nur OS, mPFS und UE, nicht aber patientenberichtete Endpunkte) dargestellt. Informationen zu statistischen Interaktionen liegen für keinen Subgruppen-Faktor vor. Da sich aus den vorhandenen Informationen kein vollständiges Bild hinsichtlich möglicher Effektmodifikationen ableiten lässt, wurden die vorliegenden Subgruppenanalysen nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

Verzerrungspotential der Studie

Generell ist die Aussagekraft der Studienergebnisse aufgrund des mit dem Studiendesign verbundenen hohen Verzerrungspotentials eingeschränkt.

3.3 Wirksamkeit

3.3.1 Mortalität

Basierend auf 14 Ereignissen im Brentuximab-Vedotin-Arm (3 %) und 26 Ereignissen im Kontrollarm (6 %) zeigte sich in der Interimsanalyse bei einer medianen Beobachtungszeit von 27–28 Monaten ein statistisch signifikanter Vorteil für Brentuximab Vedotin im Gesamtüberleben (Hazard Ratio: 0,51 [95%-KI: 0,27; 0,97]; $p = 0,037$). Die Aussagesicherheit dieses Ergebnisses ist aufgrund der Unreife der Daten eingeschränkt. Das mediane Überleben wurde noch nicht erreicht. Bezogen auf die Gesamtpopulation sind erst 60 % der für die finale OS-Analyse notwendigen Ereignisse ($n = 112$) aufgetreten. Zudem kann aufgrund möglicher Folgetherapien der Behandlungseffekt nicht valide geschätzt werden. Informationen zu den eingesetzten Folgetherapien liegen für die bewertungsrelevante Subgruppe nicht vor.

3.3.2 Morbidität

Für die Endpunktkategorie Morbidität reichte der pU Daten zu den Endpunkten mPFS, PFS, CR, EFS, Krankheitsfreies Überleben, Objektive Ansprechrates, Dauer des Ansprechens, Dauer der vollständigen Remission, Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie und Zeit bis zur 2. antineoplastischen Folgetherapie ein. Die Patientenrelevanz der Endpunkte CR und Dauer der CR wird als unklar bewertet; alle anderen genannten Endpunkte werden als nicht patientenrelevant und damit als nicht bewertungsrelevant eingestuft (siehe Endpunktbewertung).

Neben diesen mit der Tumorresponse in Zusammenhang stehenden Endpunkte legte der pU Ergebnisse patientenberichteter Endpunkte für die Morbidität vor. Dabei ist es begrüßenswert, dass die Instrumente nach Behandlungsende weiter erhoben wurden. Der EORTC QLQ-C30 wurde bis zur letzten Studiervisite eingesetzt. Die Daten zur EQ-5D-VAS wurden für maximal drei Jahre im Follow-up oder bis zum Krankheitsprogress gesammelt. Für die Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse der EoT-Visite (30 Tage nach Behandlungsende) und des spätesten Erhebungszeitpunkts im Follow-up, zu dem die Rücklaufquoten > 70 % waren, herangezogen.

Im Gesundheitszustand wurden basierend auf den Ergebnissen der EQ-5D-VAS in beiden Behandlungsgruppen im Mittel numerisch Verbesserungen im Vergleich zu Baseline zur EoT-Visite und 9 Monate nach Behandlungsende beobachtet. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigten keine statistische Signifikanz. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist neben der fehlenden Verblindung der Patientinnen und Patienten zu beachten, dass im Studienverlauf die Rücklaufquote des Fragebogens absank und nach 9 Monaten von fast 30 % der Patientinnen und Patienten keine Informationen vorlagen. Demensprechend ist die Aussagesicherheit der Ergebnisse zu 9 Monate nach Behandlungsende besonders eingeschränkt.

In den drei Symptomskalen Fatigue, Schmerz sowie Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 und im Item Schlaflosigkeit wurden in beiden Behandlungsarmen im Mittel Verbesserungen beobachtet (Tabelle 21). Zur EoT-Visite (Rücklaufquoten von 87–88 %) berichteten die Patientinnen und Patienten des Kontrollarms eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung als im Brentuximab-Vedotin-Arm. Die klinische Relevanz des Unterschieds zwischen den Gruppen (LS Mean Difference Skala Fatigue: 6,53 [95%-KI: 3,40; 9,67]; Skala Schmerz: 5,33 [95%-KI: 2,39; 8,26]; Skala Übelkeit und Erbrechen: 1,78 [95%-KI: 0,17; 3,39]; Item Schlaflosigkeit 4,53 [95%-KI: 0,93; 8,13]) kann nicht eingeschätzt werden. Der pU legte keine entsprechenden Informationen (z. B. Hedges' g) vor. Der Nachteil von Brentuximab Vedotin war 9 Monate nach Behandlungsende

nicht mehr messbar. Der Anstieg an fehlenden Werten zu diesem Erhebungszeitpunkt auf fast 30 % ist zu beachten. Für das Item Diarrhö wurde nach 9 Monaten nach Behandlungsende ein statistisch signifikanter Vorteil von Brentuximab Vedotin beobachtet (LS Mean Difference: -2,97 [95%-KI: -5,18; 0,77]). Für die Symptom-Items Dyspnoe, Appetitverlust und Obstipation zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Analog zur EQ-5D-VAS ist von einem hohen Verzerrungspotential der Ergebnisse auszugehen, besonders für den Zeitpunkt 9 Monate nach Behandlungsende.

Es wird darauf hingewiesen, dass in der Studie ECHELON-1 mit dem FACIT-Dyspnea 10 und der FACT/GOG-Ntx-Subskala weitere patientenrelevanten Endpunkte erhoben wurden, zu denen jedoch keine Auswertungen für die bewertungsrelevante Subgruppe des Stadium IV vorliegen.

Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

Im Gesamtüberleben konnte ein statistisch signifikanter Vorteil von Brentuximab Vedotin beobachtet werden. Vor allem aufgrund der Unreife der Daten in der Interimsanalyse ist die Aussagesicherheit eingeschränkt.

Bei hohem Verzerrungspotential zeigten sich nach Abschluss der Behandlung und in der Nachbeobachtungsperiode basierend auf der EQ-5D-VAS keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen im Gesundheitszustand. In den drei Symptomskalen und in dem Symptom-Item Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 wurden zum Erhebungszeitpunkt 30 Tage nach Behandlungsende statistisch signifikante Nachteile für Brentuximab Vedotin identifiziert, deren klinische Relevanz unklar ist. In der Nachbeobachtungsperiode wurden diese Nachteile nicht detektiert, aber für das Item Diarrhö ein statistisch signifikanter Vorteil von Brentuximab Vedotin (mit unklarer klinischer Relevanz) beobachtet. Die EORTC-QLQ-C30-Ergebnisse sind mit hohen Unsicherheiten verbunden.

3.4 Lebensqualität

Für die Kategorie Lebensqualität werden die Ergebnisse der fünf Funktionsskalen und der globalen Skala des allgemeinen Gesundheitsstatus / Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 herangezogen. Der Fragebogen wurde über das Behandlungsende hinaus eingesetzt.

Zur EoT-Visite zeigten sich bei Rücklaufquoten von 87–88 % statistisch signifikante Unterschiede in den Veränderungen zu Baseline für vier Skalen zu Ungunsten von Brentuximab Vedotin (LS Mean Difference globale Skala: -4,67 [95%-KI: -7,21; -2,14]; Skala physische Funktion: -6,64 [95%-KI: -9,08; -4,21]; Skala Rollenfunktion: -9,14 [95%-KI: -12,73; -5,56]; Skala soziale Funktion: -8,14 [95%-KI: -11,57; -4,71]). Der Nachteil von Brentuximab Vedotin wurde 9 Monate nach Behandlungsende nicht mehr beobachtet. Für die Skala kognitive Funktion wurde zum Zeitpunkt 9 Monate nach Behandlungsende ein statistisch signifikanter Vorteil für Brentuximab Vedotin berichtet (LS Mean Difference: 3,03 [95%-KI: 0,43; 5,63]). Die geringe Rücklaufquote von 70–72 % zu diesem Erhebungszeitpunkt ist für alle Skalen zu beachten. Insgesamt kann die klinische Relevanz der Unterschiede nicht beurteilt werden, da keine entsprechenden Angaben (z. B. Hedges' g) vom pU vorgelegt wurden. Numerisch fiel der Vorteil von Brentuximab Vedotin in der Skala kognitive Funktion jedoch geringer aus als die nachteiligen Effekte in den anderen vier Skalen. Für die Skala emotionale Funktion zeigten sich zu keinem der berücksichtigten Zeitpunkte statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Es gelten die gleichen Einschränkungen in der Aussagesicherheit wie für die Ergebnisse der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D-VAS. Neben der fehlenden Verblindung müssen aufgrund des hohen Anteils an fehlenden

Werten die Ergebnisse zum Zeitpunkt 9 Monate nach Behandlungsende als potentiell hoch verzerrt betrachtet werden.

Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

Basierend auf dem EORTC QLQ-C30 wurden unter Brentuximab Vedotin statistisch signifikante Nachteile in der physischen Funktion, Rollenfunktion und sozialen Funktion sowie im allgemeinen Gesundheitsstatus / Lebensqualität nach Abschluss der Behandlung beobachtet, deren klinische Relevanz nicht beurteilbar ist. Der Unterschied zuungunsten von Brentuximab Vedotin bestand nach 9 Monaten Nachbeobachtung nicht mehr. Für die emotionale Funktion wurde ein statistisch signifikanter Vorteil von Brentuximab Vedotin in der Nachbeobachtung identifiziert. Die EORTC-QLQ-C30-Ergebnisse sind mit hohen Unsicherheiten verbunden.

3.5 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse wurden in der Studie ECHELON-1 ab der ersten Dosis des Studienmedikaments bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Erstlinientherapie erhoben. Unklar ist, ob sich das Ende der Beobachtungsperiode (30 Tage nach letzter Dosis) auch auf eine gegebenenfalls alternative Erstlinientherapie bezieht. Da mit 15 Patientinnen und Patienten im Brentuximab-Vedotin-Arm und 9 im Kontrollarm in der Gesamtstudienpopulation der Anteil der Personen mit alternativer Erstlinientherapie eher gering ist und der Anteil in der bewertungsrelevanten Subgruppe daher maximal bei 4 % (A+AVD) bzw. 2 % (ABVD) liegt, ist diese Unsicherheit in der Operationalisierung von untergeordneter Relevanz. Angaben zur Expositionsdauer mit der Studienmedikation liegen für die Subgruppe des Stadiums IV nicht vor. Bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie ECHELON-1 betrug die mediane Behandlungsdauer im Interventionsarm 24,2 Wochen für Brentuximab Vedotin, 24,5 Wochen für Doxorubicin plus Dacarbazin sowie 24,4 Wochen für Vinblastin und im Kontrollarm 24,0 Wochen für die Kombinationschemotherapie.

Unter Brentuximab Vedotin wurde ein statistisch signifikant höheres Risiko für UE des CTCAE-Grades ≥ 3 (RR: 1,23 [95%-KI: 1,14; 1,34] und für SUE (RR: 1,45 [95%-KI: 1,20; 1,77] als in der Kontrollgruppe, aber ein geringeres Risiko für den Abbruch mindestens eines Bestandteils der Studienmedikation aufgrund von UE (RR: 0,65 [95%-KI: 0,46; 0,93] beobachtet.

Die UE (jeglichen Schweregrades) beziehen sich hauptsächlich auf Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (u. a. Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen), des Blutes (Neutropenien, Anämien), des Nervensystems (periphere Neuropathien), der Skelettmuskulatur und der Knochen (u. a. Rückenschmerzen, Knochenschmerzen), der Haut (Alopezie) und der Atemwege (u. a. Husten, Dyspnoe) sowie auf allgemeine Erkrankungen (Fatigue, Pyrexie) und Ernährungsstörungen (verminderter Appetit). Bezogen auf UE jeglichen Schweregrades wurden auf SOC- und PT-Ebene mehrfach Unterschiede zuungunsten von Brentuximab Vedotin zwischen den Behandlungsgruppen identifiziert, nur für den PT Dyspnoe fiel der Unterschied zugunsten von Brentuximab Vedotin aus (Tabelle 24). Angaben auf SOC- und PT-Ebene für UE des Grades ≥ 3 liegen nicht vor.

Die SUE betreffen hauptsächlich Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, allgemeine Erkrankungen (Pyrexie) und Erkrankungen der Atemwege. Für schwerwiegende Erkrankungen des Blutes (febrile Neutropenien [siehe auch UE von besonderem Interesse]) und des Gastrointestinaltraktes wurden statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Brentuximab Vedotin festgestellt.

Interstitielle Lungenerkrankungen werden als relevante UE unter Bleomycin beschrieben. Dementsprechend wurden diese UE als UE von besonderem Interesse ausgewertet. Mit einem Auftreten

bei 1 % der Patientinnen und Patienten im Brentuximab-Vedotin-Arm und 3 % im Kontrollarm wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Brentuximab Vedotin für UE der interstitiellen Lungenerkrankungen (SMQ) des Grades ≥ 3 und für entsprechende SUE identifiziert.

Als weitere UE von besonderem Interesse wurden Neutropenien und febrile Neutropenien definiert. Es traten statistisch signifikant häufiger Neutropenien des Grades 4 sowie schwerwiegende Neutropenien (auch Grad 4) unter Brentuximab Vedotin auf. Ebenso war für febrile Neutropenien des Grades 3 und 4 ein statistisch signifikanter Nachteil von Brentuximab Vedotin in den UE und SUE zu beobachten.

Aufgrund dieses erhöhten Risikos wird in der Fachinformation von Brentuximab Vedotin ab dem ersten Behandlungszyklus die Prophylaxe mit G-CSF empfohlen. Die Empfehlung zur G-CSF-Prophylaxe im Brentuximab-Vedotin-Arm wurde erst ca. 1 Monat nach der letzten Protokolländerung, zu der bereits 86 % der Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen waren, an das ärztliche Studienpersonal kommuniziert. Es wird angegeben, dass im Brentuximab-Vedotin-Arm der bewertungsrelevanten Subgruppe nur bei 54 Patientinnen und Patienten (13 %) diese Prophylaxe eingesetzt wurde. Im Kontrollarm war das bei 32 Patientinnen und Patienten (8 %) der Fall. Es bleibt unklar, warum Patientinnen und Patienten in der Kontrollgruppe eine Prophylaxe mit G-CSF erhalten haben; die Empfehlung zur Prämedikation bezog sich nur auf den Brentuximab-Vedotin-Arm. Jedoch ist basierend auf den berichteten Daten zur G-CSF-Prophylaxe von keiner bedeutsamen Ungleichbehandlung hinsichtlich der Prophylaxe zwischen den Behandlungsgruppen auszugehen.

Der vom pU zusätzlich vorgelegte Vergleich der UE im Brentuximab-Vedotin-Arm von Patientinnen und Patienten mit ($n = 54$) vs. ohne ($n = 370$) G-CSF-Prophylaxe wird aufgrund des rein beobachtenden Charakters nicht weiter in der Nutzenbewertung herangezogen. Dennoch ist die fehlende G-CSF-Prophylaxe bei dem Großteil der Patientinnen und Patienten als Abweichung von den Empfehlungen in der Fachinformation und damit von der Anwendung in der Versorgung bei der Interpretation der Ergebnisse zu Neutropenien zu berücksichtigen.

Periphere Neuropathien als bekannte Nebenwirkungen von Brentuximab Vedotin wurden ebenfalls als UE von besonderem Interesse separat ausgewertet. Bezogen auf jegliche periphere Neuropathien (SMQ) wurde für den Schweregrad 3 ein statistisch signifikantes Risiko unter Brentuximab Vedotin gezeigt, wobei sensorische periphere Neuropathien (SSQ) am häufigsten auftraten. Der pU legt Auswertungen zur Rückbildung peripherer Neuropathien vor. Von den Patientinnen und Patienten, bei denen periphere Neuropathien diagnostiziert wurden, zeigte sich zur Visite nach Behandlungsende bei 50 % im Brentuximab-Vedotin-Arm und bei 63 % im Kontrollarm eine Verbesserung oder Rückbildung der peripheren Neuropathien. Zur letzten Visite wiesen noch 54 vs. 40 % der Patientinnen und Patienten, die unter der Behandlung eine periphere Neuropathie entwickelt hatten, eine anhaltende Neuropathie auf.

Das hohe Verzerrungsrisiko ist für die UE-Ergebnisse zu beachten.

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Bei hohem Verzerrungspotential zeigten sich statistisch signifikante Nachteile von Brentuximab Vedotin hinsichtlich der UE des CTCAE-Grades ≥ 3 und der SUE. Dabei wurde vor allem ein erhöhtes Risiko für (febrile) Neutropenien und periphere Neuropathien beobachtet. Es wurde ein geringeres Risiko für einen Therapieabbruch aufgrund von UE unter Brentuximab Vedotin sowie eine geringere pulmonale Toxizität festgestellt.

4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Brentuximab Vedotin darf nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom (cHL) erfahrenes ärztliches Fachpersonal für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

5 Zusammenfassung der Bewertung

Das neue Anwendungsgebiet von Brentuximab Vedotin umfasst die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit bislang unbehandeltem CD30-positivem Hodgkin-Lymphom im Stadium IV in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin.

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf der Studie ECHELON-1. Die Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Brentuximab Vedotin in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (A+AVD) im Vergleich zu Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin (ABVD) in der Behandlung therapienaiver Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre mit klassischem HL des Stadiums III oder IV. Für die Nutzenbewertung ist nur die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit Stadium IV relevant.

Die Ergebnisse der Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1 werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Brentuximab Vedotin ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (\uparrow) oder niedrigem ($\uparrow\uparrow$) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (\downarrow) oder niedrigem ($\downarrow\downarrow$) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (\leftrightarrow) gezeigt werden konnte.

Tabelle 28: Zusammenfassung der Ergebnisse der bewertungsrelevanten Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1; Datenschnitt 20.04.2017

Endpunkt	A+AVD vs. ABVD Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Effekt
Mortalität		
Gesamtüberleben ¹⁾	Todesfälle: 3 vs. 6 % Hazard Ratio: 0,51 [0,27; 0,97]; 0,037 ²⁾	\uparrow
Morbidität		
<i>EQ-5D-VAS³⁾</i>		
EoT-Visite	Mittelwertdifferenz: -2,74 [-5,63; 0,14]; 0,062 ⁴⁾	\leftrightarrow
9 Monate nach EoT	Mittelwertdifferenz: 0,11 [-2,92; 3,13]; 0,945 ⁴⁾	\leftrightarrow
<i>EORTC QLQ-C30 – Skala Fatigue⁵⁾</i>		
Veränderung bei EoT-Visite	Mittelwertdifferenz ⁶⁾ : 6,53 [3,40; 9,67]; < 0,001	\downarrow ⁷⁾
Veränderung nach 9 Monaten nach EoT	Mittelwertdifferenz ⁶⁾ : -0,43 [-3,49; 2,64]; 0,783	\leftrightarrow
<i>EORTC QLQ-C30 – Skala Schmerz⁵⁾</i>		
Veränderung bei EoT-Visite	Mittelwertdifferenz ⁶⁾ : 5,33 [2,39; 8,26]; < 0,001	\downarrow ⁷⁾
Veränderung nach 9 Monaten nach EoT	Mittelwertdifferenz ⁶⁾ : -0,11 [-3,00; 2,79]; 0,942	\leftrightarrow
<i>EORTC QLQ-C30 – Skala Übelkeit und Erbrechen⁵⁾</i>		
Veränderung bei EoT-Visite	Mittelwertdifferenz ⁶⁾ : 1,78 [0,17; 3,39]; 0,030	\downarrow ⁷⁾
Veränderung nach 9 Monaten nach EoT	Mittelwertdifferenz ⁶⁾ : -0,37 [-1,97; 1,23]; 0,651	\leftrightarrow
<i>EORTC QLQ-C30 – Item Dyspnoe⁵⁾</i>		
Veränderung bei EoT-Visite	Mittelwertdifferenz ⁶⁾ : -2,07 [-5,16; 1,03]; 0,190	\leftrightarrow
Veränderung nach 9 Monaten nach EoT	Mittelwertdifferenz ⁶⁾ : -2,40 [-5,09; 0,28]; 0,079	\leftrightarrow

Endpunkt	A+AVD vs. ABVD Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Effekt
<i>EORTC QLQ-C30 – Item Appetit-verlust⁵⁾</i>		
Veränderung bei EoT-Visite	Mittelwertdifferenz ⁶⁾ : 1,61 [-1,15; 4,38]; 0,252	↔
Veränderung nach 9 Monaten nach EoT	Mittelwertdifferenz ⁶⁾ : -0,69 [-3,11; 1,74]; 0,577	↔
<i>EORTC QLQ-C30 – Item Schlaflosigkeit⁵⁾</i>		
Veränderung bei EoT-Visite	Mittelwertdifferenz ⁶⁾ : 4,53 [0,93; 8,13]; 0,014	↓ ⁷⁾
Veränderung nach 9 Monaten nach EoT	Mittelwertdifferenz ⁶⁾ : -1,40 [-4,94; 2,15]; 0,440	↔
<i>EORTC QLQ-C30 – Item Obstipation⁵⁾</i>		
Veränderung bei EoT-Visite	Mittelwertdifferenz ⁶⁾ : 0,03 [-2,69; 2,75]; 0,983	↔
Veränderung nach 9 Monaten nach EoT	Mittelwertdifferenz ⁶⁾ : -1,10 [-3,36; 1,16]; 0,341	↔
<i>EORTC QLQ-C30 – Item Diarrhö⁵⁾</i>		
Veränderung bei EoT-Visite	Mittelwertdifferenz ⁶⁾ : -1,88 [-4,03; 0,27]; 0,087	↔
Veränderung nach 9 Monaten nach EoT	Mittelwertdifferenz ⁶⁾ : -2,97 [-5,18; -0,77]; 0,008	↑ ⁷⁾
Lebensqualität		
<i>EORTC QLQ-C30 – Globale Skala allgemeiner Gesundheitsstatus / Lebensqualität⁸⁾</i>		
Veränderung bei EoT-Visite	Mittelwertdifferenz ⁶⁾ : -4,67 [-7,21; -2,14]; < 0,001	↓ ⁷⁾
Veränderung nach 9 Monaten nach EoT	Mittelwertdifferenz ⁶⁾ : 1,50 [-1,09; 4,09]; 0,256	↔
<i>EORTC QLQ-C30 – Skala physische Funktion⁸⁾</i>		
Veränderung bei EoT-Visite	Mittelwertdifferenz ⁶⁾ : -6,64 [-9,08; -4,21]; < 0,001	↓ ⁷⁾
Veränderung nach 9 Monaten nach EoT	Mittelwertdifferenz ⁶⁾ : -1,14 [-3,25; 0,97]; 0,290	↔
<i>EORTC QLQ-C30 – Skala Rollenfunktion⁸⁾</i>		
Veränderung bei EoT-Visite	Mittelwertdifferenz ⁶⁾ : -9,14 [-12,73; -5,56]; < 0,001	↓ ⁷⁾
Veränderung nach 9 Monaten nach EoT	Mittelwertdifferenz ⁶⁾ : 0,37 [-2,76; 3,50]; 0,816	↔
<i>EORTC QLQ-C30 – Skala emotionale Funktion⁸⁾</i>		
Veränderung bei EoT-Visite	Mittelwertdifferenz ⁶⁾ : -1,62 [-4,11; 0,88]; 0,204	↔
Veränderung nach 9 Monaten nach EoT	Mittelwertdifferenz ⁶⁾ : 2,49 [-0,30; 5,28]; 0,081	↔
<i>EORTC QLQ-C30 – Skala kognitive Funktion⁸⁾</i>		
Veränderung bei EoT-Visite	Mittelwertdifferenz ⁶⁾ : -0,99 [-3,5; 1,52]; 0,440	↔
Veränderung nach 9 Monaten nach EoT	Mittelwertdifferenz ⁶⁾ : 3,03 [0,43; 5,63]; 0,022	↑ ⁷⁾
<i>EORTC QLQ-C30 – Skala soziale Funktion⁸⁾</i>		
Veränderung bei EoT-Visite	Mittelwertdifferenz ⁶⁾ : -8,14 [-11,57; -4,71]; < 0,001	↓ ⁷⁾
Veränderung nach 9 Monaten nach EoT	Mittelwertdifferenz ⁶⁾ : 0,30 [-2,90; 3,49]; 0,855	↔

Endpunkt	A+AVD vs. ABVD Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Effekt
Sicherheit		
UE CTCAE-Grad ≥ 3	Relatives Risiko: 1,23 [1,14; 1,34], < 0,0001	↓
SUE	Relatives Risiko: 1,45 [1,20; 1,77]; 0,0001	↓
UE, das zum Abbruch von ≥ 1 Komponente der Studienmedikation führte	Relatives Risiko: 0,65 [0,46; 0,93]; 0,0165	↑
<i>UE von besonderem Interesse (jeglichen Schweregrades)</i>		
Interstitielle Lungenerkrankungen (SMQ)	Relatives Risiko: 0,29 [0,13; 0,63]; 0,0008	↑
Jegliche periphere Neuropathie (SMQ)	Relatives Risiko: 1,67 [1,46; 1,91]; < 0,0001	↓
Neutropenie	Relatives Risiko: 1,30 [1,17; 1,45]; < 0,0001	↓
Febrile Neutropenie	Relatives Risiko: 2,23 [1,53; 3,23]; < 0,0001	↓

¹⁾ OS-Interimsanalyse.

²⁾ Hazard Ratio basierend auf unstratifiziertem Cox Regressionsmodell, p-Wert basierend auf unstratifiziertem Log-Rank-Test.

³⁾ Skala von 0–100, höherer Wert entspricht besserem Gesundheitszustand.

⁴⁾ Keine Angaben zum Test, gemäß eigener Überprüfung basiert der p-Wert (zweiseitig) auf einem t-Test.

⁵⁾ Skala: 0–100. Höhere Werte auf den Symptomskalen bzw. den einzelnen Symptomitems bedeuten schwerere Symptomatik.

⁶⁾ LS Mean Difference basierend auf gemischtem linearem Modell mit wiederholten Messungen (unabhängige Variablen (feste Effekte): Behandlungsgruppe, Studienvsite, Interaktionsterm zwischen Behandlungsgruppe und Studienvsite, Baseline-Wert, Interaktionsterm zwischen Baseline-Wert und Studienvsite und die Stratifizierungsfaktoren Region und IPFP-Risikofaktorenanzahl).

⁷⁾ Unklare klinische Relevanz des Effektes.

⁸⁾ Skala: 0–100. Höhere Werte der Skalen bedeuten eine bessere Funktion/Lebensqualität.

Abkürzungen: A+AVD: Brentuximab Vedotin plus Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; EoT: Behandlungsende; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens; IPFP: International Prognostic Factor Project; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; OS: Gesamtüberleben; SMQ: Standardisierter MedDRA-Query; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

Referenzen

1. **Calhoun EA, Welshman EE, Chang CH, Lurain JR, Fishman DA, Hunt TL, et al.** Psychometric evaluation of the Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity (Fact/GOG-Ntx) questionnaire for patients receiving systemic chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13(6):741-748.
2. **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):579-586.
3. **Choi SW, Victorson DE, Yount S, Anton S, Cella D.** Development of a conceptual framework and calibrated item banks to measure patient-reported dyspnea severity and related functional limitations. *Value Health* 2011;14(2):291-306.
4. **European Medicines Agency (EMA).** Adcetris (brentuximab vedotin): European public assessment report EMEA/H/C/002455/0000; Variation [online]. 18.12.2018. Amsterdam (NED): EMA; 2018. [Zugriff: 15.03.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/adcetris-h-c-002455-ii-0055-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
5. **European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC).** EORTC Quality of Life Questionnaire: Core Questionnaire (EORTC QLQ-C30); Vers. 3.0 [online]. Lyon (FRA): Mapi Research Trust; 1995. [Zugriff: 29.04.2019]. URL: <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/eortc-quality-of-life-questionnaire-core-questionnaire>.
6. **Hasenclever D, Diehl V.** A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 1998;339(21):1506-1514.
7. **Huang HQ, Brady MF, Cella D, Fleming G.** Validation and reduction of FACT/GOG-Ntx subscale for platinum/paclitaxel-induced neurologic symptoms: a gynecologic oncology group study. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17(2):387-393.
8. **Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten; S3-Leitlinie, Langversion 2.1 [online]. AWMF Registernummer 018-029. Leitlinienprogramm Onkologie; 2019. [Zugriff: 29.04.2019]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Hodgkin/Version_2/LL_Hodgkin-Lymphom_Langversion_2.1.pdf.
9. **Millennium Pharmaceuticals.** A randomized, open-label, phase 3 trial of a+avd versus abvd as frontline therapy in patients with advanced classical hodgkin lymphoma (ECHELON-1); Clinical study report C25003 BODY [unveröffentlicht]. 2017.
10. **Takeda Pharma.** Zusatzanalysen zu ECHELON-1 [unveröffentlicht]. 2018.
11. **Yount SE, Choi SW, Victorson D, Ruo B, Cella D, Anton S, et al.** Brief, valid measures of dyspnea and related functional limitations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Value Health* 2011;14(2):307-315.

Anhang

Cheson-Kriterien

Tabelle 29: Revidierte Ansprechkriterien für maligne Lymphome gemäß Cheson et al. 2007 [2]

	Definition	(Lympho-)nodale Massen	Milz, Leber	Knochenmark
Komplette Remission (CR)	Verschwinden aller Krankheitserscheinungen	a) FDG-avid oder PET-positiv vor Therapie; Tumormasse jeder Größe, wenn PET-negativ b) Variabel FDG-avid oder PET-positiv, Regression zu normaler Größe im CT	Nicht tastbar, Läsionen sind verschwunden	Infiltration in wiederholter Biopsie verschwunden; wenn Morphologie intermediär, sollte die Immunhistochemie negativ sein
Partielle Remission (PR)	Regression der messbaren Krankheitsmanifestationen und keine neuen Läsionen	≥ 50 % Abnahme der SPD der 6 größten Läsionen, keine Zunahme der anderen Läsionen a) FDG-avid oder PET-positiv vor Therapie; eine oder mehrere PET-positiv an vorbekannten Lokalisationen b) Variabel FDG-avid oder PET-negativ; Regression im CT	≥ 50 % Abnahme der SPD-Läsionen; keine Größenzunahme von Leber und Milz	Irrelevant, wenn positiv vor Therapie; Zelltyp sollte spezifiziert werden
Stabile Erkrankung	Weder CR, PR oder PD	a) FDG-avid oder PET-positiv vor Therapie; PET-positiv an vorbekannten Lokalisationen der Erkrankung und keine neuen Läsionen im CT oder PET b) Variabel FDG-avid oder PET-positiv; keine Änderung der Läsionen im CT		
Rückfall oder progrediente Erkrankung (PD)	Jede neue Läsion oder Zunahme ≥ 50 % im Vergleich zum Nadir	Auftreten neuer Läsionen > 1,5 cm in jeder Achse, ≥ 50 % Zunahme der SPD mehr als einer Läsion o. ≥ 50 % Zunahme des längsten Durchmessers einer präexistenten Läsion > 1 cm in der kurzen Achse; PET-positive Läsionen, wenn FDG-avides Lymphom oder PET-positiv vor Therapie	≥ 50 % Zunahme der SPD (Referenz: Nadir) oder neue Läsionen	Neue oder wiederkehrende Beteiligung

Abkürzungen: avid: mehrspeichernd; FDG: Fluorodeoxyglukose; Nadir: Talsohle; PET: Positronen-Emissions-Tomographie; SPD: Summe der Produktdiameter.

Deauville-Kriterien (Skala 1–5)

Bewertungskriterien für die Fluorodeoxyglukose (FDG)-Avidität von HL- und Non-HL-Tumormassen basierend auf der visuellen Interpretation der FDG-Aufnahme bei der FDG-PET-Untersuchung. Die Auswertung basiert auf dem Vergleich mit zwei Referenzorganen (Mediastinum und Leber):

- Deauville-Score 1: Keine Aufnahme
- Deauville-Score 2*: Aufnahme ≤ Mediastinum
- Deauville-Score 3*: Aufnahme > Mediastinum aber ≤ Leber
- Deauville-Score 4: Aufnahme moderat erhöht im Vergleich zur Leber
- Deauville-Score 5: Aufnahme deutlich erhöht im Vergleich zur Leber

* Wenn die Aufnahme im mediastinalen Blutpool gleich oder größer als in der Leber ist, sollte der Vergleich mit der Leber erfolgen (Score 2: Aufnahme < Leber; Score 3: Aufnahme = Leber).