

Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®)

Takeda GmbH

Modul 4 F

*In Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und
Prednison (CHP) bei erwachsenen Patienten mit bislang
unbehandeltem systemischem anaplastischem
großzelligem Lymphom (sALCL)*

**Medizinischer Nutzen und medizinischer
Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen**

Stand: 08.06.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	19
4.2 Methodik.....	37
4.2.1 Fragestellung.....	37
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	38
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	41
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	41
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	41
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	42
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	43
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	44
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	45
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	47
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	47
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	48
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	61
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	62
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	63
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	64
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	66
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	66
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	68
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	70
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	71
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	73
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	88
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	89
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	90
4.3.1.3.1.1 Mortalität.....	93
4.3.1.3.1.2 Morbidität.....	101
4.3.1.3.1.3 Lebensqualität - RCT.....	215

4.3.1.3.1.4 Nebenwirkungen - RCT.....	243
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	263
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	266
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	267
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	267
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	267
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	267
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	268
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	268
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	271
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	271
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	271
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	271
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	272
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	273
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	273
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	274
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	275
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen.....	275
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	275
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen	276
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	276
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	276
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	277
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	277
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	277
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	277
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	279
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	291
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	292
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	292
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	292
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	292
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten.....	292
4.6 Referenzliste.....	294
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	298
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	304
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	307

Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)..... 309
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 374
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 387
Anhang 4-G : Verlauf der Mittelwertdifferenzen und MMRM-Analysen aller patientenberichteten Endpunkte 412

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien in der Übersicht	20
Tabelle 4-2: Übersicht über die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der randomisierten, kontrollierten Studie ECHELON-2	23
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien in der Übersicht	40
Tabelle 4-4: Patientenrelevante Endpunkte, die für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin im Anwendungsgebiet F herangezogen werden	51
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie ECHELON-2.....	74
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen, demographische Charakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen, krankheitsspezifische Charakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-14: Verabreichte Behandlungszyklen in der zulassungsrelevanten Population (sALCL)	85
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-17: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS).....	93
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-19: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus der Studie ECHELON-2.....	95
Tabelle 4-20: Beobachtungsdauer, OS-Ereignisse und zensierte Patienten.....	96
Tabelle 4-21: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben (PFS).....	101
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben (PFS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102

Tabelle 4-23: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben gemäß IRF aus der Studie ECHELON-2 (Datenschnitt 15.08.2018).....	103
Tabelle 4-24: Beobachtungsdauer, PFS-Ereignisse gemäß IRF und zensierte Patienten	104
Tabelle 4-25: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß Investigator aus der Studie ECHELON-2.....	108
Tabelle 4-26: Beobachtungsdauer, PFS-Ereignisse gemäß Investigator und zensierte Patienten	109
Tabelle 4-27: Operationalisierung von Ansprechen.....	115
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Ansprechen per IRF aus der Studie ECHELON-2	118
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens (DOR) aus der Studie ECHELON-2.	119
Tabelle 4-31: Operationalisierung von autologe Stammzelltransplantation (ASCT)	122
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für autologe Stammzelltransplantation (ASCT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	123
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Rate der Patienten mit autologer Stammzelltransplantation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Tabelle 4-34: Operationalisierung von Rezidiven	125
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Rezidive in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Rezidive aus der Studie ECHELON-2	128
Tabelle 4-37: RFS-Beobachtungsdauer, RFS-Ereignisse und zensierte Patienten	129
Tabelle 4-38: Operationalisierung von ereignisfreiem Überleben (EFS)	138
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ereignisfreies Überleben (EFS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Tabelle 4-40: Ergebnisse für ereignisfreies Überleben (EFS) aus der Studie ECHELON-2.	140
Tabelle 4-41: Beobachtungsdauer, EFS-Ereignisse und zensierte Patienten.....	141
Tabelle 4-42: Operationalisierung von nachhaltige CR.....	148
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für nachhaltige CR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	149
Tabelle 4-44: Ergebnisse für nachhaltige CR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	150
Tabelle 4-45: Operationalisierung von Zeit bis zur vollständigen Besserung der B-Symptomatik	153
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur vollständigen Besserung der B-Symptomatik in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	153
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Zeit bis zur vollständigen Besserung der B-Symptomatik aus der Studie ECHELON-2.....	155
Tabelle 4-48: Operationalisierung Symptomskalen (EORTC QLQ-C30).....	157

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomskalen (EORTC QLQ-C30) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	159
Tabelle 4-50: Rücklaufquoten des Lebensqualitätsfragebogens EORTC QLQ-C30.....	159
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Symptome mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM) .	162
Tabelle 4-52: Ergebnisse für die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der Symptomskalen (EORTC QLQ-C30) um 10 Punkte (MID) aus der Studie ECHELON-2...	174
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskalen (EORTC QLQ-C30) um 10 Punkte (MID) aus der Studie ECHELON-2...	185
Tabelle 4-54: Operationalisierung von Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	197
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	199
Tabelle 4-56: Rücklaufquoten für Gesundheitszustand (EQ-5D VAS).....	199
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MMRM-Analyse.....	202
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) um 10 Punkte (MID) aus der Studie ECHELON-2.....	204
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) um 10 Punkte (MID) aus der Studie ECHELON-2	206
Tabelle 4-60: Operationalisierung von FACT/GOG-NTX Neurotoxizitäts-Subskala.....	209
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FACT/GOG-NTX Neurotoxizitäts-Subskala in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	210
Tabelle 4-62: Rücklaufquoten für FACT/GOG-NTX Neurotoxizitäts-Subskala	210
Tabelle 4-63: Ergebnisse für FACT/GOG-NTX Neurotoxizitäts-Subskala mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MMRM-Analyse	212
Tabelle 4-64: Operationalisierung der EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionsskalen.....	215
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionsskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	216
Tabelle 4-66: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionsskalen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM).....	218
Tabelle 4-67: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionsskalen um 10 Punkte (MID) aus der Studie ECHELON-2 .	227
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionsskalen um 10 Punkte (MID) aus der Studie ECHELON-2 .	235
Tabelle 4-69: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen.....	243
Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	245
Tabelle 4-71: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	246

Tabelle 4-72: Beobachtungsdauer für unerwünschte Ereignisse in der Studie ECHELON-2.....	247
Tabelle 4-73: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	248
Tabelle 4-74: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	249
Tabelle 4-75: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	253
Tabelle 4-76: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (\geq Grad 3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	254
Tabelle 4-77: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienbehandlung führten, nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	255
Tabelle 4-78: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT nach maximalem Schweregrad mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	257
Tabelle 4-79: Ergebnisse für Rückbildung und Verbesserung von UE peripheren Neuropathien (SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	260
Tabelle 4-80: Ergebnisse für Zeit bis zur Rückbildung oder Verbesserung von peripheren Neuropathien (SMQ) aus der Studie ECHELON-2	261
Tabelle 4-81 Matrix der durchgeführte Subgruppenanalysen.....	265
Tabelle 4-82: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	265
Tabelle 4-83: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	268
Tabelle 4-84: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	269
Tabelle 4-85: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	269
Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	270
Tabelle 4-87: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	270
Tabelle 4-88: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	272
Tabelle 4-89: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	273
Tabelle 4-90: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	273
Tabelle 4-91: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	274
Tabelle 4-92: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	276
Tabelle 4-93: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	276

Tabelle 4-94: Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin plus CHP versus CHOP auf Endpunktebene	281
Tabelle 4-95: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	291
Tabelle 4-96 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ECHELON-2	374
Tabelle 4-97 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ECHELON-2.....	388

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Darstellung des Gesamtüberlebens von sALCL-Patienten in der Studie ECHELON-2 (Datenschnitt 15.08.2018).....	97
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Darstellung des Gesamtüberlebens von sALCL-Patienten in der Studie ECHELON-2 (Datenschnitt 25.09.2019).....	98
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Darstellung des progressionsfreien Überlebens gemäß IRF von sALCL-Patienten in der Studie ECHELON-2 (lokale sALCL-Diagnose)	106
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Darstellung des progressionsfreien Überlebens gemäß IRF von sALCL-Patienten in der Studie ECHELON-2 (zentrale sALCL-Diagnose)	107
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Darstellung des progressionsfreien Überlebens gemäß Investigator von sALCL-Patienten in der Studie ECHELON-2 (Datenschnitt vom 15.08.2018).....	111
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Darstellung des progressionsfreien Überlebens gemäß Investigator von sALCL-Patienten in der Studie ECHELON-2 (Datenschnitt vom 25.09.2019).....	112
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Darstellung der Dauer des Ansprechens (DOR) gemäß IRF von sALCL-Patienten in der Studie ECHELON-2	120
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zum Rezidiv von sALCL-Patienten mit CR bei EoT in der Studie ECHELON-2 (per IRF, Datenschnitt 15.08.2018).....	130
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zum Rezidiv von sALCL-Patienten mit CR bei EoT in der Studie ECHELON-2 (per Investigator, Datenschnitt 15.08.2018)....	131
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zum Rezidiv von sALCL-Patienten mit CR bei EoT in der Studie ECHELON-2 (per Investigator, Datenschnitt 25.09.2019)....	132
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Darstellung des rezidivfreien Überlebens von sALCL-Patienten mit CR bei EoT in der Studie ECHELON-2 (per IRF, Datenschnitt 15.08.2018). 133	133
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Darstellung des rezidivfreien Überlebens von sALCL-Patienten mit CR bei EoT in der Studie ECHELON-2 (per Investigator, Datenschnitt 15.08.2018).....	134
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Darstellung des rezidivfreien Überlebens von sALCL-Patienten mit CR bei EoT in der Studie ECHELON-2 (per Investigator, Datenschnitt 25.09.2019).....	135
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Darstellung des ereignisfreien Überlebens per IRF von sALCL-Patienten in der Studie ECHELON-2 (Datenschnitt vom 15.08.2018)	143
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Darstellung des ereignisfreien Überlebens per Investigator von sALCL-Patienten in der Studie ECHELON-2 (Datenschnitt vom 15.08.2018)	144
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Darstellung des ereignisfreien Überlebens von sALCL-Patienten per Investigator in der Studie ECHELON-2 (Datenschnitt vom 25.09.2019)	145

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur vollständigen Besserung der B-Symptomatik von sALCL-Patienten in der Studie ECHELON-2.....	156
Abbildung 19: Forest-Plot-Darstellung der Veränderungen der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Fatigue gegenüber Baseline im Verlauf der Studie ECHELON-2.....	165
Abbildung 20: Forest-Plot-Darstellung der Veränderungen der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerz gegenüber Baseline im Verlauf der Studie ECHELON-2.....	166
Abbildung 21: Forest-Plot-Darstellung der Veränderungen der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen gegenüber Baseline im Verlauf der Studie ECHELON-2.....	167
Abbildung 22: Forest-Plot-Darstellung der Veränderungen der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe gegenüber Baseline im Verlauf der Studie ECHELON-2.....	168
Abbildung 23: Forest-Plot-Darstellung der Veränderungen der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schlaflosigkeit gegenüber Baseline im Verlauf der Studie ECHELON-2....	169
Abbildung 24: Forest-Plot-Darstellung der Veränderungen der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Appetitverlust gegenüber Baseline im Verlauf der Studie ECHELON-2.....	170
Abbildung 25: Forest-Plot-Darstellung der Veränderungen der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Obstipation gegenüber Baseline im Verlauf der Studie ECHELON-2.....	171
Abbildung 26: Forest-Plot-Darstellung der Veränderungen der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Diarrhö gegenüber Baseline im Verlauf der Studie ECHELON-2.....	172
Abbildung 27: Forest-Plot-Darstellung der Veränderungen der EORTC QLQ-C30 Symptomskala finanzielle Schwierigkeiten gegenüber Baseline im Verlauf der Studie ECHELON-2.....	173
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Fatigue um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2.....	176
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerz um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2.....	177
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2.....	178
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2.....	179
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schlaflosigkeit um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2.....	180
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Appetitverlust um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2.....	181
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Obstipation um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2 .	182
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Diarrhö um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2.....	183

Abbildung 36: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala finanzielle Schwierigkeiten um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2.....	184
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Fatigue um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2..	187
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerz um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2	188
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2.....	189
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2	190
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schlaflosigkeit um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2.....	191
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Appetitverlust um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2.....	192
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Obstipation um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2.....	193
Abbildung 44: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Diarrhö um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2..	194
Abbildung 45: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala finanzielle Schwierigkeiten um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2.....	195
Abbildung 46: Forest-Plot-Darstellung der Veränderungen von Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) gegenüber Baseline im Verlauf der Studie ECHELON-2	203
Abbildung 47: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) um 10 Punkte (MID) in der Studie ECHELON-2.....	205
Abbildung 48: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) um 10 Punkte (MID) in der Studie ECHELON-2..	207
Abbildung 49: Forest-Plot-Darstellung der Veränderungen der FACT/GOG-NTX Neurotoxizitäts-Subskala gegenüber Baseline im Verlauf der Studie ECHELON-2	213
Abbildung 50: Forest-Plot-Darstellung der Veränderungen der EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-Funktionsskala allgemeiner Gesundheitszustand/QoL gegenüber Baseline im Verlauf der Studie ECHELON-2	221
Abbildung 51: Forest-Plot-Darstellung der Veränderungen der EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionsskala körperliche Funktion gegenüber Baseline im Verlauf der Studie ECHELON-2.....	222

Abbildung 52: Forest-Plot-Darstellung der Veränderungen der EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionsskala Rollenfunktion gegenüber Baseline im Verlauf der Studie ECHELON-2.....	223
Abbildung 53: Forest-Plot-Darstellung der Veränderungen der EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionsskala emotionale Funktion gegenüber Baseline im Verlauf der Studie ECHELON-2.....	224
Abbildung 54: Forest-Plot-Darstellung der Veränderungen der EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionsskala kognitive Funktion gegenüber Baseline im Verlauf der Studie ECHELON-2.....	225
Abbildung 55: Forest-Plot-Darstellung der Veränderungen der EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionsskala soziale Funktion gegenüber Baseline im Verlauf der Studie ECHELON-2.....	226
Abbildung 56: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionsskala allgemeiner Gesundheitsstatus/QoL um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2	229
Abbildung 57: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Lebensqualität/Funktionsskala körperliche Funktion um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2.....	230
Abbildung 58: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionsskala Rollenfunktion um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2.....	231
Abbildung 59: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionsskala emotionale Funktion um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2	232
Abbildung 60: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionsskala kognitive Funktion um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2.....	233
Abbildung 61: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Lebensqualität/Funktionsskala soziale Funktion um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2.....	234
Abbildung 62: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionsskala allgemeiner Gesundheitsstatus/QoL um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2.....	237
Abbildung 63: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionsskala körperliche Funktion um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2	238
Abbildung 64: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionsskala Rollenfunktion um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2.....	239
Abbildung 65: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionsskala emotionale Funktion um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2	240

Abbildung 66: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionsskala kognitive Funktion um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2	241
Abbildung 67: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionsskala soziale Funktion um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2.....	242
Abbildung 68: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur Rückbildung oder Verbesserung von peripheren Neuropathien (SMQ) in der Studie ECHELON-2	262

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
A+CHP	Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®) plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison
AITL	Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom
sALCL	Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom
ALK	Anaplastische Lymphomkinase (anaplastic lymphoma kinase)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATA	Antitherapeutischer Antikörper
ATLL	Adulte T-Zell Leukämie/Lymphom
BV+CHP	Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®) plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison
CHP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison
CI	Konfidenzintervall
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Vollständige Remission (Complete Remission)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DAE	Behandlungsabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DOR	Dauer des Ansprechens
EATL	Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom
ECOG	Eastern Co-operative Oncology Group
EFS	Ereignisfreies Überleben
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EoO	Beobachtungsende (End of Observation)
EORTC	Europäische Organisation für die Erforschung und Behandlung von

Abkürzung	Bedeutung
	Krebs (European Organisation for Research and Treatment of Cancer)
EoT	Behandlungsende (End of Treatment)
EQ-5D	Europäischer Lebensqualitäts-Fragebogen – 5 Dimensionen (European Quality of Life 5-Dimensions)
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FACT/GOG-NTX	Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group Neurotoxicity-abbreviated
FDG	Fluorodeoxyglucose
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte-Colony Stimulating Factor)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
HTLV-1	Humanes T-lymphotropes Virus 1
IDMC	Unabhängiges Daten-Überwachungskomitee (Independent Data Monitoring Committee)
INV	Investigator (Prüfarzt)
IRF	Unabhängiges Prüfkomitee (Independent Review Facility)
IPI	Internationaler prognostischer Index (International Prognostic Index)
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
KnM	Knochenmark
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MF	Mycosis fungoides
MID	Minimal Important Difference
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NE	Nicht erreicht
NOS	Nicht weiter spezifiziert (not otherwise specified)

Abkürzung	Bedeutung
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Ansprechrate (Overall Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)
PML	Progressiven multifokale Leukoenzephalopathie
PN	Periphere Neuropathie
PR	Teilremission (Partial Remission)
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Terms nach MedDRA)
PTCL	Peripheres T-Zell-Lymphom
QLQ-C30	Lebensqualitätsfragebogen C30 (Quality of Life Questionnaire)
QoL	Lebensqualität
RFS	Rezidivfreies Überleben
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
sALCL	Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom
SCT	Stammzelltransplantation
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQ	Standardised MedDRA Query
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class nach MedDRA)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Im vorliegenden Dossier wird das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®) in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP) bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL) basierend auf den Ergebnissen der Zulassungsstudie, der randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten, Doppel-Dummy-Parallelgruppenstudie ECHELON-2, bewertet (1). Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen in der zulassungskonformen Teilpopulation (Patienten mit sALCL) der Studie ECHELON-2.

ADCETRIS® wurde von der Europäischen Kommission als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) zugelassen (2, 3). Der medizinische Zusatznutzen von Orphan Drugs gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V durch die Zulassung als belegt, das Ausmaß des Zusatznutzens wird unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise auf der Grundlage der Zulassungsstudie quantifiziert (4).

Datenquellen

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der randomisierten, kontrollierten Phase III-Zulassungsstudie ECHELON-2 (1). Es wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche über die Suchoberfläche Ovid® in den Datenbanken MEDLINE®, EMBASE® und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Diese wurde durch eine umfassende Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern und -datenbanken (<http://www.clinicaltrials.gov/>, www.clinicaltrialsregister.eu, www.who.int/ictrp, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>, <https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie auf der Website des G-BA ergänzt, um weitere Studien zu identifizieren. Dabei wurden keine weiteren relevanten RCTs gefunden. Das Vorgehen, die Suchstrategie und die Ergebnisse der Suchen sind in den entsprechenden Dossierabschnitten beschrieben (Abschnitte 4.2.3 und 4.3.1.1, Anhang 4-A, Anhang 4-B, Anhang 4-C, Anhang 4-D).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien in die vorliegende Nutzenbewertung fasst Tabelle 4-1 zusammen.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien in der Übersicht

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem sALCL (E1)	Patienten unter 18 Jahre, vorbehandelte Patienten, nicht von der Zulassung umfasste PTCL (A1)	Zugelassene Population im betrachteten Anwendungsgebiet (Zielpopulation) (8)
2 Intervention	Behandlung mit Brentuximab Vedotin 1,8 mg/kg intravenös appliziert über 30 Minuten alle 3 Wochen in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP) (E2)	Andere Chemotherapie-Kombinationen oder andere Dosierungsschemata von Brentuximab Vedotin (A2)	Behandlungsschema des zu bewertenden Arzneimittels im vorliegenden Anwendungsgebiet (8)
3 Vergleichstherapie	Keine speziellen Vorgaben (Orphan Drug) (E3)	Entfällt (A3)	Trifft nicht zu (Orphan Drug-Bewertung) (4)
4 Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (E4)	Kein patientenrelevanter Endpunkt (A4)	Anforderungen gemäß AM-NutzenV und IQWiG-Methodenpapier (4, 10)
5 Studientyp	RCT (E5)	Keine RCT (A5)	Studientyp mit der höchsten Ergebnissicherheit, siehe § 5 Abs. 3 VerfO (9)
6 Studiendauer	Die Studiendauer muss für die Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes ausreichend sein, wird aber nicht auf andere Weise eingeschränkt. (E6)	Studiendauer nicht ausreichend, um valide Daten zu erheben (A6)	Die Studiendauer muss ausreichend sein, um mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt erheben zu können.
7 Publikation	Dokument (Vollpublikation in einem wissenschaftlichen Journal, Registereintrag (a), Studienbericht, o. ä.) entspricht den CONSORT-Kriterien und enthält dossierrelevante Primärdaten. (E7)	Keine entsprechenden Dokumente (A7)	Anforderung gemäß VerfO des G-BA (9)
8 Sprache	Dokument liegt in deutscher oder englischer Sprache vor. (E8)	Andere Sprache (A8)	

(a) Im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche identifizierte Registereinträge wurden ausgeschlossen.
A: Ausschlusskriterium; AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; E: Einschlusskriterium IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; kg: Kilogramm, mg: Milligramm, o. ä.: oder Ähnliches, PTCL: Periphere T-Zell-Lymphome, RCT: randomisierte kontrollierte Studie; sALCL: anaplastisches großzelliges Lymphom, VerfO: Verfahrensordnung

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse der Studie ECHELON-2 erfolgte in zwei Schritten und wurde basierend auf den für die Fragestellung relevanten Studiencharakteristika durchgeführt (siehe Anhang 4-F).

In einem ersten Schritt wurden die Verzerrungsaspekte der ECHELON-2-Studie auf Studienebene untersucht. Folgende endpunktübergreifende Kriterien wurden hierbei beurteilt: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung von Patienten und behandelnden Personen, ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte und sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene wurde entweder als „niedrig“ oder als „hoch“ eingestuft. Eine Einteilung als „niedrig“ wurde vorgenommen, wenn eine Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich war und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorlagen.

Anschließend wurde im zweiten Schritt das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beurteilt. Diese Bewertung wurde für jeden Endpunkt separat durchgeführt und enthielt folgende Kriterien: Verblindung der Endpunkterheber, adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips, ergebnisunabhängige Berichterstattung und sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial wurde als „niedrig“ eingestuft, wenn keine Anhaltspunkte für eine Verzerrung vorlagen.

Die Beschreibung der Studie ECHELON-2 erfolgte gemäß dem vom G-BA vorgegebenen Consolidated Standards of Reporting Trials-(CONSORT)-Statement 2010 (siehe Anhang 4-E, Tabelle 4-96) (5).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde Doppel-Dummy-Parallelgruppen-Studie ECHELON-2 verglich bei behandlungsnaiven erwachsenen Patienten mit CD30+ peripherem T-Zell-Lymphom die Erstlinienbehandlung mit Brentuximab Vedotin plus CHP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison) mit der Kombinations-Chemotherapie CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) (1). Die Patienten der Interventionsgruppe erhielten jeweils an Tag 1 von 6-8 dreiwöchentlichen Zyklen Brentuximab Vedotin (1,8 mg/kg i.v.), Cyclophosphamid (750 mg/m² i.v.), Doxorubicin (50 mg/m² i.v.) plus Placebo (für Vincristin). Zusätzlich nahmen sie an den Tagen 1-5 eines jeden Zyklus 100 mg Prednison oral ein. Die Patienten der Kontrollgruppe erhielten 6-8 dreiwöchige Zyklen CHOP. Jeweils an Zyklustag 1 wurden ihnen Placebo (für Brentuximab Vedotin), Cyclophosphamid (750 mg/m² i.v.), Doxorubicin (50 mg/m² i.v.) sowie Vincristin (1,4 mg/m² i.v.)¹ verabreicht. Zusätzlich nahmen die Kontrollpatienten an den Tagen 1-5 eines jeden Zyklus 100 mg Prednison oral ein.

¹ Die Vincristin-Dosis betrug maximal 2 mg.

Studienendpunkte

Primärer Endpunkt der Studie ECHELON-2 war das progressionsfreie Überleben (PFS) gemäß Independent Review Facility (IRF) entsprechend der revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome (6, 7). Das PFS setzte sich aus den Komponenten Progression, Tod jeder Ursache oder Erhalt einer antineoplastischen Folgetherapie zur Behandlung einer Resterkrankung (was immer zuerst auftritt) zusammen. Radiotherapie nach Studienbehandlung, Chemotherapie zur Mobilisierung peripherer Stammzellen oder konsolidierende autologe/allogene Stammzelltherapie wurden nicht als PFS-Ereignis gewertet.

Sekundäre Endpunkte waren das PFS per IRF für die Subgruppe der sALCL-Patienten, die vollständige Remissionsrate (CR) per IRF nach Abschluss der Studienbehandlung, das Gesamtüberleben (OS) und die objektive Ansprechrquote (ORR) per IRF nach Abschluss der Studienbehandlung sowie unerwünschte Ereignisse. Weitere Endpunkte waren die Lebensqualität, gemessen mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Core Quality of Life Fragebogen (QLQ-C30) und dem EQ-5D und der Verbrauch medizinischer Ressourcen.

Datenschnitte

Der primäre, prädefinierte Datenschnitt erfolgte am 15.08.2019. Auf der Basis dieses Zeitpunkts werden alle Ergebnisse dargestellt und der Zusatznutzen abgeleitet. Am 25.09.2019 erfolgte auf Anforderung der Zulassungsbehörde ein weiterer, ungeplanter Datenschnitt, um eine aktualisierte Analyse von Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben durchzuführen. Ergebnisse zu diesem Datenschnitt liegen für die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Rezidive, ereignisfreies Überleben und nachhaltige CR vor und werden entsprechend präsentiert. Zusätzlich werden die Auswirkungen der aktualisierten Ergebnisse auf die Ableitungen des Zusatznutzens diskutiert.

Die Endpunkte Ansprechen, Zeit bis zur vollständigen Rückbildung der B-Symptomatik und unerwünschte Ereignisse wurden für den Datenschnitt vom 25.09.2019 nicht ausgewertet, da die Ergebnisse bereits zum Datenschnitt vom 15.08.2018 final waren. In der vorliegenden Auswertung wurde das Ansprechen jeweils zum Behandlungsende (EoT) erhoben. Alle Studienpatienten hatten zu diesem Datenschnitt bereits das Ende der Behandlung (EoT) erreicht. Die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte (EORTC QLQ-C30, FACT/GOG-Ntx) wurde nach dem primären Datenschnitt beendet. Für die darüber hinaus erhobenen Endpunkte liegen für den Datenschnitt vom 25.09.2019 ausschließlich Auswertungen durch den Studienarzt (per Investigator) vor.

Zulassungsrelevante Population (Zielpopulation)

In die Studie ECHELON-2 konnten nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit folgenden CD30-positiven PTCL eingeschlossen werden:

- ALK-positives sALCL mit IPI Score ≥ 2
- ALK-negatives sALCL
- PTCL-NOS

- Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom (AITL)
- Adulte T-Zell Leukämie/Lymphom (ATLL; nur HTLV-1-positiver akuter Typ sowie HTLV-1-positiver Lymphom-Typ)
- Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom (EATL)
- Hepatosplenisches T-Zell-Lymphom (HSTL)

Die Studie ECHELON-2 schloss damit mehr PTCL-Subtypen ein als die Zulassung für das neue Anwendungsgebiet einbezieht. Die neue Indikation umfasst ausschließlich erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL) (8). Das sALCL kann dabei sowohl ALK-positiv als auch ALK-negativ sein. Definitionsgemäß sind alle sALCL CD30-positiv.

Die Studie bezog also auch Patienten mit nicht von der Zulassung erfassten PTCL-Subtypen ein. Studienergebnisse von Studien mit Patientinnen und Patienten mit einem außerhalb der Zulassung liegenden Subtyp einer Erkrankung sind jedoch gemäß IQWiG-Methodik und Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in der Regel nicht für die Nutzenbewertung anwendbar (9, 10). Deshalb wurden die Ergebnisse für die zulassungsrelevante sALCL-Population (lokale sALCL-Diagnose durch den Studienarzt) post-hoc berechnet und in dieser Nutzenbewertung dargestellt.

Ergebnisse

Eine Zusammenstellung der wichtigsten Ergebnisse der Studie ECHELON-2 wird in Tabelle 4-2 präsentiert.

Tabelle 4-2: Übersicht über die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der randomisierten, kontrollierten Studie ECHELON-2

Endpunkt	Brentuximab Vedotin plus CHP	Kontrolle (CHOP)	Brentuximab Vedotin plus CHP vs. CHOP Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
sALCL-Population (ITT)	N=162	N=154	
Mortalität			
Gesamtüberleben (OS)			
Datenschnitt 15.08.2018, n (%)	29 (18)	44 (29)	HR: 0,54 [0,34; 0,87], p=0,0096
Median, Monate	NE	NE	
[95 %-KI]	[-; -]	[-; -]	
Datenschnitt 25.09.2019, n (%)	34 (21)	44 (29)	HR: 0,63 [0,40; 0,99], p=0,0433
Median, Monate	NE	NE	
[95 %-KI]	[-; -]	[-; -]	

Endpunkt	Brentuximab Vedotin plus CHP	Kontrolle (CHOP)	Brentuximab Vedotin plus CHP vs. CHOP Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Morbidität			
PFS gemäß IRF, N (Datenschnitt 15.08.2018)	162	154	
n (%)	55 (34)	76 (49)	
Median, Monate [95 %-KI]	55,66 [48,20; -]	32,03 [12,68; -]	HR: 0,58 [0,41; 0,82], p=0,0018
PFS gemäß IRF (zentral bestätigte sALCL-Diagnose), N (Datenschnitt 15.08.2018)	163	151	
n (%)	56 (34)	73 (48)	
Median, Monate [95 %-KI]	55,66 [48,20; -]	54,18 [41,46; -]	HR: 0,59 [0,42; 0,84], p=0,0031
PFS gemäß INV, N	162	154	
Datenschnitt 15.08.2018, n (%)	51 (31)	75 (49)	
Median, Monate [95 %-KI]	55,66 [48,20; -]	37,26 [13,44; -]	HR: 0,54 [0,38; 0,77], p=0,0007
Datenschnitt 25.09.2019, n (%)	51 (31)	76 (49)	
Median, Monate [95 %-KI]	NE [55,66; -]	54,18 [13,44; -]	HR: 0,54 [0,38; 0,77], p=0,0005
Ansprechen			
Vollständige Remission (CR), n (%)	115 (71)	82 (53)	RR: 1,356 [1,14; 1,61], p=0,0004
Objektive Ansprechrate (ORR), n (%)	142 (88)	109 (71)	RR: 1,251 [1,12; 1,40], p<0,0001
Dauer des Ansprechens (DOR), Patienten mit CR/PR, n (%)	150 (93)	124 (81)	
Median, Monate [95 %-KI]	52,70 [45,70; -]	51,45 [51,45; -]	HR: 0,71; [0,47; 1,07], p=0,1038
Patienten mit ASCT	37 (23)	20 (13)	RR: 1,78 [1,08; 2,93], p=0,02001
Rezidive per IRF, N Datenschnitt 15.08.2018	115	82	
Zeit bis zum Rezidiv, n (%)	24 (21)	22 (27)	
Median, Monate [95 %-KI]	NE [50,86; -]	NE [20,70; -]	HR: 0,77 [0,43; 1,38], p=0,3712
Rezidivfreies Überleben (RFS), n (%)	28 (24)	23 (28)	
Median, Monate [95 %-KI]	NE [50,86; -]	NE [-; -]	HR: 0,91 [0,52; 1,59], p=0,7320

Endpunkt	Brentuximab Vedotin plus CHP	Kontrolle (CHOP)	Brentuximab Vedotin plus CHP vs. CHOP Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Rezidive per INV, N Datenschnitt 25.09.2019	122	88	
Zeit bis zum Rezidiv, n (%) Median, Monate [95 %-KI]	27 (22) NE [-; -]	23 (26) NE [59,63; -]	HR: 0,85 [0,49; 1,49], p=0,5763
Rezidivfreies Überleben (RFS), n (%) Median, Monate [95 %-KI]	30 (32) NE [-; -]	25 (28) NE [59,63; -]	HR: 0,84 [0,49; 1,43], p=0,5201
Ereignisfreies Überleben (EFS) Datenschnitt 15.08.2018, per IRF, n (%) Median, Monate [95 %-KI]	75 (46) 48,20 [20,70; -]	95 (62) 9,76 [5,82; 20,80]	HR: 0,58 [0,42; 0,79], p=0,0004
Datenschnitt 15.08.2018, per INV, n (%) Median, Monate [95 %-KI]	70 (43) 55,66 [26,22; -]	90 (58) 12,22 [7,16; 32,03]	HR: 0,60 [0,44; 0,82], p=0,0014
Datenschnitt 25.09.2019, per INV, n (%) Median, Monate [95 %-KI]	70 (43) 55,66 [27,24; -]	91 (59) 12,22 [7,16; 32,03]	HR: 0,59 [0,43; 0,81], p=0,0010
Nachhaltige CR Datenschnitt 15.08.2018 per IRF, n (%)	87(54)	59 (38)	RR: 1,435 [1,13; 1,82], p=0,0022
Datenschnitt 15.08.2018 per INV, n (%)	92 (57)	64 (42)	RR: 1,390 [1,11; 1,74], p=0,0030
Datenschnitt 25.09.2019 per INV, n (%)	92 (57)	63 (41)	RR: 1,411 [1,13; 1,77], p=0,0020
Zeit bis zur vollständigen Besserung der B-Symptomatik, N n (%) Median, Monate [95 %-KI]	44 39 (89) 1,45 [1,41; 1,48]	54 46 (85) 1,41 [1,41; 1,48]	HR: 0,89 [0,55; 1,44], p=0,5860
Symptomskalen (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um MID (siehe Tabelle 4-52)			Keine signifikanten Unterschiede

Endpunkt	Brentuximab Vedotin plus CHP	Kontrolle (CHOP)	Brentuximab Vedotin plus CHP vs. CHOP Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Symptomskalen (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um MID (siehe Tabelle 4-53)			Keine signifikanten Unterschiede; Ausnahmen: Diarrhö, finanzielle Schwierigkeiten
Diarrhö, N	153	145	
n (%)	86 (56)	59 (41)	
Median, Monate	8,31	22,05	
[95 %-KI]	[3,52; 21,03]	[9,43; -]	HR: 1,41 [1,01; 1,97], p=0,0372
Finanzielle Schwierigkeiten, N	153	144	
n (%)	47 (31)	56 (39)	
Median, Monate	NE	NE	
[95 %-KI]	[-; -]	[20,90; -]	HR: 0,66 [0,45; 0,98], p=0,0347
EQ-5D VAS, N	149	145	
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um MID, n (%)	95 (64)	88 (61)	
Median, Monate	2,14	4,67	
[95 %-KI]	[1,41; 6,47]	[2,10; 15,11]	HR: 1,06 [0,79; 1,42], p=0,6888
EQ-5D VAS, N	149	145	
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um MID, n (%)	63 (42)	57 (39)	
Median, Monate	NE	NE	
[95 %-KI]	[9,00; -]	[22,57; -]	HR: 1,05 [0,74; 1,51], p=0,7677
FACT/GOG-NTX, N	152	146	
MMRM, Mittelwert (SD) (bis EoT) ^c	-2,1 (4,68)	-0,9 (4,71)	MWD: -0,89 [-1,96; 0,18], p=0,1021
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
EORTC QLQ-C30, Lebensqualitäts- /Funktionsskalen			Keine signifikanten Unterschiede
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung (Tabelle 4-67)			
EORTC QLQ-C30, Lebensqualitäts- /Funktionsskalen			Keine signifikanten Unterschiede
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (siehe Tabelle 4-68)			
Nebenwirkungen	N=160	N=154	
Patienten mit ≥ 1 UE, n (%)	159 (99)	150 (97)	RR: 1,019 [0,99; 1,05], p=0,1811
Patienten mit ≥ 1 SUE, n (%)	52 (33)	57 (37)	RR: 0,865 [0,65; 1,15], p=0,3206
Patienten mit ≥ 1 schwerem UE (\geq Grad 3), n (%)	94 (59)	98 (64)	RR: 0,925 [0,78; 1,10], p=0,3832
Patienten mit einem UE, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte, n (%)	6 (4)	14 (9)	RR: 0,397 [0,15; 1,05], p=0,0500
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (alle Schweregrade) ^b			
PT Diarrhö, n (%)	55 (34)	34 (22)	RR: 1,534 [1,07; 2,20], p=0,0195

Endpunkt	Brentuximab Vedotin plus CHP	Kontrolle (CHOP)	Brentuximab Vedotin plus CHP vs. CHOP Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
PT Arthralgie, n (%)	14 (9)	5 (3)	RR: 2,716 [1,01; 7,28], p=0,0381
PT Extremitätenschmerz, n (%)	12 (8)	2 (1)	RR: 5,756 [1,32; 25,15], p=0,0078
SOC Untersuchungen, n (%)	35 (22)	14 (9)	RR: 2,414 [1,35; 4,32], p=0,0018
PT Gewichtsabnahme, n (%)	19 (12)	8 (5)	RR: 2,262 [1,01; 5,07], p=0,0394
SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), n (%)	2 (1)	17 (11)	RR: 0,112 [0,03; 0,46], p=0,0002
PT Anaplastische großzellige Lymphome (T- und Null-Zelltypen), n (%)	0	12 (8)	RR: 0,000 [-; -], p=0,0002
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT ^b			
SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), n (%)	2 (1)	13 (8)	RR: 0,147 [0,03; 0,63], p=0,0024
PT Anaplastische großzellige Lymphome (T- und Null-Zelltypen), n (%)	0	11 (5)	RR: 0,000 [-; -], p=0,0005
Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT ^b (CTCAE Grad ≥ 3)			
SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), n (%)	2 (1)	16 (10)	RR: 0,119 [0,03; 0,49], p=0,0004
PT Anaplastische großzellige Lymphome (T- und Null-Zelltypen), n (%)	0	12 (8)	RR: 0,000 [-; -], p=0,0002
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse			Keine signifikanten Unterschiede
<p>^a Bezogen auf Patienten mit ≥1 unerwünschtem Ereignis Neutropenie ≥Grad 3</p> <p>^b Nur statistisch signifikante Ergebnisse</p> <p>^c Berücksichtigung aller Ergebnisse bis zum Ende der randomisierten Studienbehandlung (EoT)</p> <p>ASCT: Autologe Stammzelltransplantation; CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; EoT: Visite zum Behandlungsende; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Lebensqualitätsfragebogen C30; EQ-5D VAS: European Quality of Life – 5 Dimensionen Visuelle Analog-Skala; FACT/GOG-NTX: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group Neurotoxicity-abbreviated; HR: Hazard Ratio; INV: Investigator (Prüfarzt); IRF: Unabhängiges Prüfkomitee; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SMQ: Standardisierter MedDRA Query; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>			

Die Ergebnisse der Studie ECHELON-2 zeigen eine höhere Effektivität der Behandlung mit Brentuximab Vedotin plus CHP im Vergleich zu CHOP bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem sALCL (Tabelle 4-2). Statistisch signifikante Vorteile wurden für die

Endpunkte Gesamtüberleben (OS), progressionsfreies Überleben (PFS), vollständige Remission (CR), Gesamtansprechrate (ORR), Rate der Patienten mit ASCT, ereignisfreies Überleben (EFS) und nachhaltige CR dokumentiert. Dem gegenüber steht lediglich ein Nachteil bei der Symptomskala Diarrhö. Die Verträglichkeit der beiden Behandlungen war insgesamt vergleichbar. Bei den Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UE, SUE, schwere UE, Behandlungsabbrüche wegen UE) und den unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Das galt auch bei Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse aus den UE-Analysen.

Die Ergebnisse für den von der Zulassungsbehörde EMA angeforderten Datenschnitt vom 25.09.2019 bestätigten die Analysen auf Basis des primären Datenschnitts vom 15.08.2018.

Endpunktkategorie Mortalität

Das Gesamtüberleben ist unmittelbar patientenrelevant. In der Studie ECHELON-2 lebten sALCL-Patienten bei Behandlung mit Brentuximab Vedotin plus CHP statistisch signifikant länger als bei Behandlung mit der Kontrolltherapie CHOP. In der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe verstarben 29 Patienten (18 %), in der CHOP-Gruppe 44 Patienten (29 %). Die Hazard Ratio betrug 0,54 [95 %-KI: 0,34; 0,87], $p=0,0096$. Das entspricht einer relativen Mortalitätsreduktion um beinahe die Hälfte (-46 %). Der Median wurde in beiden Gruppen nicht erreicht.

Dieser Überlebensvorteil wurde durch den Datenschnitt vom 25.09.2019 bestätigt. In der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe verstarben 34 Patienten (21 %), in der CHOP-Gruppe 44 Patienten (29 %). Die Hazard Ratio betrug 0,63 [95 %-KI: 0,40; 0,99], $p=0,0433$. Das entspricht einer relativen Mortalitätsreduktion um mehr als ein Drittel (-37 %). Der Median wurde in beiden Gruppen nicht erreicht.

Endpunktkategorie Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFS) war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Progression, dem Tod jeder Ursache oder dem Erhalt einer antineoplastischen Folgetherapie. Alle Komponenten repräsentieren für den Patienten unmittelbar bedeutsame Ereignisse, da bspw. mit einem Progress der Erkrankung häufig eine Zunahme der Symptomatik, eine Verschlechterung der Lebensqualität der Patienten sowie in der vorliegenden Indikation insbesondere eine schlechtere Prognose assoziiert sind.

Brentuximab Vedotin plus CHP verlängerte das PFS per IRF im Vergleich zu CHOP statistisch signifikant. In der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe hatten 55 Patienten (34 %) ein PFS-Ereignis im Vergleich zu 76 Patienten (49 %) in der CHOP-Gruppe. Im Median betrug das PFS in der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe 55,66 Monate im Vergleich zu 32,03 Monaten in der CHOP-Gruppe. Die Hazard Ratio betrug 0,58 [95 %-KI: 0,41; 0,82], $p=0,0018$. Das entspricht einer Reduktion des relativen Risikos für ein PFS-Ereignis um 42 %. Die PFS-

Analyse bei sALCL-Patienten gemäß zentraler Diagnose ergab ein vergleichbares Ergebnis (Hazard Ratio: 0,59 [95 %-KI: 0,42; 0,84], $p=0,0031$).

Dieser PFS-Vorteil wurde durch den Datenschnitt vom 25.09.2019 auf Basis der Investigator-Beurteilung bestätigt. In der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe hatten bis zu diesem Zeitpunkt 51 Patienten (31 %), in der CHOP-Gruppe 76 Patienten (49 %) ein PFS-Ereignis gemäß Einschätzung des Prüfarztes. Die Hazard Ratio betrug 0,54 [95 %-KI: 0,38; 0,77], $p=0,0005$. Das entspricht einer Reduktion des relativen Risikos für ein PFS-Ereignis um beinahe die Hälfte (46 %). Für die Reife dieser Daten spricht, dass im Vergleich zur PFS-Analyse vom 15.08.2018 auf Basis der Investigator-Beurteilung bis zum 25.09.2019 lediglich ein zusätzliches Ereignis (im CHOP-Arm) beobachtet wurde.

Ansprechen

Die Beurteilung des Ansprechens erfolgte gemäß den allgemein anerkannten, von Cheson et al. 2007 publizierten, revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome. Das Ansprechen des Lymphoms auf die Behandlung ist die Grundvoraussetzung für patientenrelevante Effekte einer antineoplastischen Therapie und ist somit patientenrelevant. Dies gilt insbesondere für die vollständige Remission (CR), die die komplette Rückbildung aller Symptome und klinischen Anzeichen des sALCL abbildet und in der Regel die Voraussetzung für eine anschließende, potentiell kurative Stammzelltransplantation darstellt. Durch eine ASCT lassen sich die Chancen für eine Heilung des sALCL bei geeigneten Patienten signifikant verbessern.

Brentuximab Vedotin plus CHP verbesserte das Ansprechen von Patienten mit sALCL im Vergleich zu CHOP statistisch signifikant und klinisch bedeutsam. Mit Brentuximab Vedotin plus CHP hatten 115 Patienten (71 %) zum Zeitpunkt EoT eine vollständige Remission (CR), mit CHOP waren es 82 Patienten (53 %). Das relative Risiko betrug 1,356 [95 %-KI: 1,14; 1,61], $p=0,0004$. Das entspricht einer 36 % höheren relativen CR-Wahrscheinlichkeit mit Brentuximab Vedotin plus CHP als mit CHOP.

Ein objektives Ansprechen (ORR; CR oder PR) zum Zeitpunkt EoT hatten 142 Patienten (88 %) der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und 109 Patienten (71 %) der CHOP-Gruppe. Das relative Risiko betrug 1,251 [95 %-KI: 1,12; 1,40], $p<0,0001$. Ein objektives Ansprechen konnte somit durch Brentuximab Vedotin in Kombination mit CHP signifikant häufiger erreicht werden.

Die Ansprechdauer (DOR) zeigte einen Trend zugunsten der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe. Die Hazard Ratio betrug 0,71 [95 %-KI: 0,47; 1,07], $p=0,1038$.

Autologe Stammzelltransplantation (ASCT)

Die höhere Ansprechrate ermöglichte in der BV+CHP-Gruppe statistisch signifikant mehr potentiell kurative autologe Stammzelltransplantationen (ASCT) als in der CHOP-Gruppe. Nach Behandlung mit BV+CHP konnte bei 37 Patienten eine ASCT durchgeführt werden, nach Behandlung mit CHOP waren es lediglich 20 Patienten. Das relative Risiko betrug 1,78 [95 %-KI: 1,08; 2,93], $p=0,02001$.

Rezidive

Rezidive werden für diese Nutzenbewertung bei den Patienten mit vollständigem Therapieansprechen als Zeit ab CR zu EoT bis zum Rezidiv und als rezidivfreies Überleben (Zeit ab CR zu EoT bis zum Rezidiv oder Tod jeder Ursache) operationalisiert. Rezidive bedeuten in der vorliegenden Indikation und Therapiesituation das Scheitern eines Heilungsversuchs durch den potentiell kurativen Therapieansatz. Ein Rezidiv nach Erstlinientherapie ist in der vorliegenden Indikation mit einer infausten Prognose verbunden.

Beim Endpunkt Rezidive zeigten sich zum Datenschnitt vom 15.08.2018 (Analyse gemäß IRF) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. In beiden Behandlungsgruppen wurden sowohl die mediane Zeit bis zum Rezidiv als auch der Median des rezidivfreien Überlebens nicht erreicht. Die Hazard Ratio für die Zeit bis zum Rezidiv (Brentuximab Vedotin plus CHP versus CHOP) betrug 0,77 [95 %-KI: 0,43; 1,38], $p=0,3712$. Die Hazard Ratio für das rezidivfreie Überleben betrug 0,91 (95 %-KI: 0,52; 1,59), $p=0,7320$.

Der Datenschnitt vom 25.09.2019 (Analyse gemäß Investigator) zeigte ein ähnliches Bild. In beiden Behandlungsgruppen wurden sowohl die mediane Zeit bis zum Rezidiv als auch der Median des rezidivfreien Überlebens nicht erreicht. Die Hazard Ratio für die Zeit bis zum Rezidiv (Brentuximab Vedotin plus CHP versus CHOP) betrug 0,85 [95 %-KI: 0,49; 1,49], $p=0,5763$. Die Hazard Ratio für das rezidivfreie Überleben betrug 0,84 [95 %-KI: 0,49; 1,43], $p=0,5201$.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Rezidive sind vorliegend jedoch nur eingeschränkt interpretierbar, da in diese Analysen nur Patienten mit CR bei EoT eingeschlossen wurden. Die Zahl der betrachteten Patienten in den beiden post-hoc gebildeten Gruppen vermindert sich dadurch erheblich (115 vs. 82 Patienten in der IRF-Analyse zum Datenschnitt am 15.08.2018 bzw. 122 vs. 88 Patienten in der Investigator-Analyse zum Datenschnitt am 25.09.2019). Das Verzerrungspotential muss als hoch eingestuft werden, weil die initiale Randomisierung für diesen Vergleich nicht aufrecht erhalten bleibt.

Ereignisfreies Überleben

Das ereignisfreie Überleben (EFS) war als die Zeit ab Randomisierung bis zur Progression, zu EoT ohne Erreichen einer vollständigen Remission (CR), zum Rezidiv nach CR bei EoT oder bis zum Tod jeder Ursache (was immer zuerst auftritt) definiert. Damit entspricht das EFS dem Versagen der kurativ intendierten Therapie. Für den Großteil der Patienten mit einem unter EFS subsummierten Ereignis bedeutet dies den Übergang von einer kurativen in eine palliative Behandlungssituation, da nur wenige Patienten in den folgenden Therapielinien einer potentiell kurativen Stammzelltransplantation zugeführt werden können.

Brentuximab Vedotin plus CHP verlängerte das EFS per IRF im Vergleich zu CHOP statistisch signifikant. In der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe hatten 75 Patienten (46 %) ein EFS-Ereignis im Vergleich zu 95 Patienten (62 %) in der CHOP-Gruppe. Im Median betrug das EFS in der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe 48,2 Monate im Vergleich zu 9,76 Monaten in der CHOP-Gruppe. Die Hazard Ratio betrug 0,58 [95 %-KI: 0,42; 0,79], $p=0,0018$. Das entspricht einer Reduktion des relativen Risikos für ein EFS-Ereignis um 42 %.

Der Datenschnitt am 25.09.2019 bestätigte auf Investigator-Basis die IRF-Analyse des ereignisfreien Überlebens. In der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe hatten 70 Patienten (43 %) ein EFS-Ereignis im Vergleich zu 91 Patienten (59 %) in der CHOP-Gruppe. Im Median betrug das EFS in der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe 55,66 Monate im Vergleich zu 12,22 Monaten in der CHOP-Gruppe. Die Hazard Ratio betrug 0,59 [95 %-KI: 0,43; 0,81], $p=0,0010$. Das entspricht einer Reduktion des relativen Risikos für ein EFS-Ereignis um 41 %. Für die Reife dieser Daten spricht, dass im Vergleich zur EFS-Analyse vom 15.08.2018 auf Basis der Investigator-Beurteilung bis zum 25.09.2019 lediglich ein zusätzliches Ereignis (im CHOP-Arm) beobachtet wurde.

Nachhaltige CR

Eine nachhaltige CR ist vorliegend definiert als das Erreichen einer CR zu EoT, ohne dass bis zum Beobachtungsende ein Krankheitsrezidiv verzeichnet wird. Nur solche Patienten haben eine realistische Chance auf dauerhafte Heilung von ihrem sALCL. Der Endpunkt ist daher unmittelbar patientenrelevant und bildet das Therapieziel in der vorliegenden Behandlungssituation direkt ab, insbesondere für Patienten, die nicht für eine konsolidierende Stammzelltransplantation geeignet sind.

Brentuximab Vedotin plus CHP verbesserte die Rate der nachhaltigen vollständigen Remissionen per IRF von Patienten mit sALCL im Vergleich zu CHOP statistisch signifikant und klinisch bedeutsam. Mit Brentuximab Vedotin plus CHP hatten 87 Patienten (54 %) eine nachhaltige CR, mit CHOP waren es 59 Patienten (38 %). Das relative Risiko betrug 1,435 [95 %-KI: 1,13; 1,82], $p=0,0022$. Das entspricht einer 43 % höheren relativen Wahrscheinlichkeit für eine nachhaltige vollständige Remission mit Brentuximab Vedotin plus CHP als mit CHOP.

Auf Investigator-Basis hatten zum Datenschnitt am 15.08.2018 92 Patienten (57 %) bzw. 64 Patienten (42 %) eine nachhaltige vollständige Remission. Das relative Risiko betrug 1,390 [95 %-KI: 1,11; 1,74], $p=0,0030$. Bis zum Datenschnitt vom 25.09.2019 (Investigator-Analyse) kam lediglich ein Ereignis in der CHOP-Gruppe hinzu (92 versus 63 Patienten mit nachhaltiger vollständiger Remission). Das relative Risiko betrug 1,411 [95 %-KI: 1,13; 1,77], $p=0,0020$.

Zeit bis zur vollständigen Besserung der B-Symptomatik

Der Endpunkt wurde als Zeit ab Randomisierung bis zur vollständigen Besserung aller zu Baseline festgestellter B-Symptome erhoben. B-Symptome stellen für Patienten mit sALCL erhebliche und unmittelbar patientenrelevante Belastungen und Beeinträchtigungen dar.

Die vollständige Besserung der B-Symptomatik erfolgte in beiden Behandlungsgruppen rasch und in vergleichbarer Weise. Die Hazard Ratio (Brentuximab Vedotin plus CHP versus CHOP) für die Zeit bis zur vollständigen Besserung der B-Symptomatik betrug 0,89 [95 %-KI: 0,55; 1,44], $p=0,5860$.

Symptomskalen (EORTC QLQ-C30)

Die patientenrelevante Symptomatik der Patienten mit sALCL wurde in der Studie ECHELON-2 mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erfasst. Das Instrument ist validiert und wird vom G-BA anerkannt.

Dabei zeigten sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung um 10 Punkte bei keinem der untersuchten neun Symptome (Fatigue, Schmerz, Übelkeit/Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö, finanzielle Schwierigkeiten) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 4-52). Für die Zeit bis zur Verschlechterung wurden abgesehen von zwei Ausnahmen (Symptomskalen Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten) ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet (siehe Tabelle 4-53). Die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung einer Diarrhö um 10 Punkte war mit Brentuximab Vedotin plus CHP signifikant kürzer als mit CHOP (Hazard Ratio: 1,41 [95 %-KI: 1,01; 1,97], $p=0,0372$). In der MMRM-Analyse überschritt der Unterschied in der Symptomskala Diarrhö jedoch nicht die Irrelevanzschwelle. Die Zeit bis zum Auftreten einer relevanten Verschlechterung finanzieller Schwierigkeiten war mit Brentuximab Vedotin plus CHP signifikant länger (Hazard Ratio: 0,66 [95 %-KI: 0,45; 0,98], $p=0,0347$).

Visuelle Analogskala des EQ-5D

Die visuelle Analogskala des EQ-5D ist ein Maß für den Gesundheitszustand der Patienten und wird als patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt vom G-BA berücksichtigt.

Die Veränderungen des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) waren in beiden Behandlungsgruppen der Studie ECHELON-2 vergleichbar. Die Hazard Ratio für die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um 10 Punkte betrug 1,06 [95 %-KI: 0,79; 1,42], $p=0,6888$. Für die Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte betrug die Hazard Ratio 1,05 [95 %-KI: 0,74; 1,51], $p=0,7677$.

FACT/GOG Neurotoxizitäts-Subskala

Die neurotoxizitätsassoziierte Morbidität wurde in der ECHELON-2 Studie durch den patientenberichteten FACT/GOG erhoben. Eine validierte MID liegt für dieses Instrument nicht vor.

Die MMRM-Analyse der FACT/GOG-NTX Neurotoxizitäts-Subskala während der Behandlungsperiode (bis EoT) zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und der CHOP-Gruppe (MWD: -0,89 [95 %-KI: -1,96; 0,18], $p=0,1021$).

Endpunktkategorie Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten ist unmittelbar patientenrelevant. Diese wurde vorliegend mit den Lebensqualitäts-/Funktionsskalen des validierten EORTC QLQ-C30-

Fragebogens (allgemeiner Gesundheitsstatus/QoL, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) erfasst.

Dabei zeigten sich weder für die Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verbesserung um 10 Punkte noch für die Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte in einer der Skalen statistisch signifikante Unterschiede (Tabelle 4-67, Tabelle 4-68). Die Lebensqualität erwachsener Patienten mit bislang unbehandeltem sALCL kann deshalb in den beiden Behandlungsgruppen der Studie ECHELON-2 als vergleichbar eingestuft werden.

Endpunktkategorie Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse sind unmittelbar patientenrelevant.

Bei den Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UE, SUE, schwere UE und Behandlungsabbrüche wegen UE) wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Brentuximab Vedotin plus CHP- und der CHOP-Gruppe beobachtet. 99 % der Patienten der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und 97 % der Patienten der CHOP-Gruppe hatten mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Die Analyse der unerwünschten Ereignisse unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse erbrachte dasselbe Ergebnis.

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) hatten 52 Patienten (33 %) der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe im Vergleich zu 57 Patienten (37 %) der CHOP-Gruppe. Das entspricht einem relativen Risiko von 0,865 [95 %-KI: 0,65; 1,15], $p=0,3206$.

Mindestens ein schweres unerwünschtes Ereignis (\geq CTCAE Grad 3) berichteten 94 Patienten (59 %) der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und 98 Patienten (64 %) der CHOP-Gruppe. Das entspricht einem relativen Risiko von 0,925 [95 %-KI: 0,78; 1,10], $p=0,3832$.

Die Zahl der Patienten, die die Studienbehandlung wegen eines unerwünschten Ereignisses abbrechen, war im Vergleichsarm höher; der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist jedoch nicht statistisch signifikant (6 Patienten (4 %) mit Brentuximab Vedotin plus CHP; 14 Patienten (9 %) mit CHOP). Das relative Risiko betrug 0,397 [95 %-KI: 0,15; 1,05], $p=0,0500$.

Bei Betrachtung der unerwünschten Ereignisse auf Ebene der SOC und PT jeden Schweregrads zeigten sich sowohl Vor- als auch Nachteile der bewertungsgegenständlichen Intervention. Statistisch signifikante Vorteile für Brentuximab Vedotin plus CHP liegen für die SOC gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (2 versus 17 Patienten mit Ereignis, relatives Risiko: 0,112 [95 %-KI: 0,03; 0,46], $p=0,0002$) und die PT anaplastische großzellige Lymphome (T- und Null-Zelltypen) (0 versus 12 Patienten mit Ereignis, relatives Risiko: 0,000 [95 %-KI: -, -], $p=0,0002$) vor.

Nachteile von Brentuximab Vedotin plus CHP zeigen sich für die die SOC Untersuchungen (35 vs. 14 Patienten mit Ereignis, relatives Risiko: 2,414 [95 %-KI: 1,35; 4,32], $p=0,0018$). Außerdem gibt es für folgende PT Nachteile von Brentuximab Vedotin plus CHP gegenüber CHOP: Diarrhö (55 vs. 34 Patienten mit Ereignis, relatives Risiko: 1,534 [95 %-KI: 1,07; 2,20], $p=0,0195$), Gewichtsabnahme (19 vs. 8 Patienten mit Ereignis, relatives Risiko: 2,262 [95 %-

KI: 1,01; 5,07], $p=0,0394$), Arthralgie (14 vs. 5 Patienten mit Ereignis, relatives Risiko: 2,716 [95 %-KI: 1,01; 7,28], $p=0,0381$) und Extremitätenschmerz (12 vs. 2 Patienten mit Ereignis, relatives Risiko: 5,756 [95 %-KI: 1,32; 25,15], $p=0,0078$).

Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen gibt es statistisch signifikante Vorteile für Brentuximab Vedotin plus CHP für die SOC gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (2 versus 13 Patienten mit Ereignis, relatives Risiko: 0,147 [95 %-KI: 0,03; 0,63], $p=0,0024$) und die PT anaplastische großzellige Lymphome (T- und Null-Zelltypen) (0 versus 11 Patienten mit Ereignis, relatives Risiko: 0,000 [95 %-KI: -; -], $p=0,0005$).

Bei den schweren unerwünschten Ereignissen gibt es statistisch signifikante Vorteile für Brentuximab Vedotin plus CHP für die SOC gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (2 versus 16 Patienten mit Ereignis, relatives Risiko: 0,119 [95 %-KI: 0,03; 0,49], $p=0,0004$) und die PT anaplastische großzellige Lymphome (T- und Null-Zelltypen) (0 versus 12 Patienten mit Ereignis, relatives Risiko: 0,000 [95 %-KI: -; -], $p=0,0002$).

Die Ergebnisse zur SOC gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) und der PT anaplastische großzellige Lymphome (T- und Null-Zelltypen) werden im Folgenden nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen, da nicht auszuschließen ist, dass hierunter Ereignisse kodiert wurden, die eine Progression der Grunderkrankung abbilden.

Die Analysen der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse (Neutropenie, Neutropenie \geq CTCAE Grad 3, Neutropenie \geq CTCAE Grad 3 assoziiert mit Infektionen, periphere Neuropathie (SMQ), infusionsassoziierte Reaktionen) ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin für die Indikation „in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP) bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL)“ wird unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise auf Grundlage der doppelblinden, aktiv kontrollierten, multizentrischen, randomisierten Doppel-Dummy Phase-III-Parallelgruppenstudie ECHELON-2 bestimmt. Die Studie ECHELON-2 ist der Evidenzstufe Ib zuzuordnen. Aufgrund der hohen Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität sowie der Einhaltung höchster Gütekriterien der evidenzbasierten Medizin ist von einer hohen Ergebnissicherheit dieser Studie auszugehen. Die Aussagekraft der in dieser Nutzenbewertung vorgelegten Nachweise wird deshalb entsprechend von Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung, G-BA-Verfahrensordnung und IQWiG-Methodik mit „Hinweis“ eingestuft (4, 9, 10). Die Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Endpunktebene zeigt Tabelle 4-94. Die Betrachtung der zulassungskonformen Teilpopulation der sALCL-Patienten geht mit keiner relevanten Einschränkung der Aussagekraft einher.

Die präsentierten Analysen der Studie ECHELON-2 belegen die deutlichen Verbesserungen des therapielevanten Nutzens durch Brentuximab Vedotin plus CHP gegenüber der Vergleichstherapie CHOP aufgrund einer bisher nicht erreichten moderaten Verlängerung der Lebensdauer von Patienten mit sALCL. Das Überleben war sowohl zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts am 15.08.2018 (HR: 0,54 [0,34; 0,87], p=0,0096) als auch zum Zeitpunkt des zusätzlichen, von der Zulassungsbehörde angeforderten Datenschnittes am 25.09.2019 (HR: 0,63 [0,40; 0,99] p=0,0433) mit Brentuximab Vedotin plus CHP statistisch signifikant länger als bei Behandlung mit CHOP. Die Kaplan-Meier-Kurven zeigen zudem, dass das Überleben im Interventionsarm zu beiden Datenschnitten bereits ein Plateau erreicht hat (Abbildung 2, Abbildung 3). Für die Endpunktkategorien Mortalität ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Brentuximab Vedotin plus CHP führte darüber hinaus zu einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung. Das zeigt sich anhand der statistisch signifikanten Verlängerungen von progressionsfreiem Überleben (PFS) und ereignisfreiem Überleben (EFS). Außerdem erhöhte Brentuximab Vedotin plus CHP die Ansprechrate (vollständige Remission, Gesamtansprechrate), den Anteil an Patienten mit einer nachhaltigen vollständigen Remission und die Zahl der autologen Stammzelltransplantationen (ASCT) statistisch signifikant. Die verbesserten Ansprechraten ermöglichten es also, in der BV+CHP-Gruppe statistisch signifikant mehr potentiell kurative autologe Stammzelltransplantationen (ASCT) im Anschluss durchzuführen. Diese Verbesserungen wurden zu beiden Datenschnitten konsistent beobachtet. Das ergibt für die Endpunktkategorie Morbidität ebenfalls einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Bei der Diarrhö-Symptomskala des EORTC QLQ-C30 zeigte sich im Interventionsarm ein statistisch signifikanter Nachteil für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Für diesen einzelnen Morbiditätsendpunkt liegt ein Nachteil vor, der jedoch nicht den Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Morbidität insgesamt reduziert. Diarrhöen sind in der vorliegenden Therapie in der klinischen Praxis gut behandelbar und stellen keinen therapielimitierenden Effekt dar. Dies zeigt sich insbesondere bei den Abbruchraten aufgrund von unerwünschten Ereignissen, die sich in den beiden Studienarmen nicht statistisch signifikant voneinander unterscheiden.

Die Lebensqualitätsanalysen zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. In der Endpunktkategorie Lebensqualität ist ein **Zusatznutzen nicht belegt (Aussagekraft: Hinweis)**

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist ein **Zusatznutzen/Schaden nicht belegt (Aussagekraft: Hinweis)**. Bei den Gesamtraten UE, SUE, schwere UE, Abbrüche der Studienbehandlung wegen unerwünschter Ereignisse und bei allen unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Die Auswertungen nach SOC und PT zeigen sowohl Vorteile als auch Nachteile von Brentuximab Vedotin plus CHP. Auf Ebene der schwerwiegenden und schweren (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT verbleibt ausschließlich ein Vorteil hinsichtlich

der SOC gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), der jedoch nicht für die Herleitung eines Zusatznutzens berücksichtigt wird.

Dem therapeutisch bedeutsamen, **beträchtlichen Zusatznutzen** bei den Endpunkten Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben (PFS), ereignisfreies Überleben (EFS), Ansprechen, nachhaltige vollständige Remission und Zahl der autologen Stammzelltransplantationen stehen somit keine klinisch relevanten Nachteile, die eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens rechtfertigen würden, gegenüber (Tabelle 4-94). In der Gesamtabwägung ergibt sich für Brentuximab Vedotin plus CHP im Anwendungsgebiet „in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP) bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL)“ auf Basis der Kriterien von § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Im vorliegenden Dossier wird das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®) in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP) bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL) im Vergleich zur Kombinationschemotherapie CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) basierend auf den Ergebnissen der Zulassungsstudie, der randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten Doppel-Dummy-Parallelgruppenstudie ECHELON-2, bewertet (1). Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen in der zulassungskonformen Teilpopulation der ECHELON-2-Studie (sALCL). Diese Population ist unabhängig von der Expression der anaplastischen Lymphomkinase (ALK) und umfasst deshalb sowohl Patienten mit ALK-positivem als auch mit ALK-negativem sALCL.

In die Studie ECHELON-2 konnten jedoch bislang unbehandelte erwachsene Patienten mit CD30+ peripherem T-Zell-Lymphom der Histologien ALK-positives sALCL mit IPI Score ≥ 2 ,

ALK-negatives sALCL, PTCL-NOS, angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom (AITL), adulte T-Zell Leukämie/Lymphom (ATLL; nur HTLV-1-positiver akuter Typ und HTLV-1-positiver Lymphom-Typ), enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom (EATL) und hepatosplenisches T-Zell-Lymphom (HSTL) eingeschlossen werden. Die Studie bezog also auch Patienten mit von der Zulassung (sALCL) abweichenden PTCL-Subtypen ein (8). Studienergebnisse von Patientinnen und Patienten mit einem außerhalb der Zulassung liegenden Subtyp der Erkrankung sind jedoch gemäß IQWiG-Methodik und Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in der Regel nicht für die Nutzenbewertung relevant (9, 10). Daher wurden für diese Bewertung des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin im Indikationsgebiet F post-hoc die Patienten mit systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL, zulassungskonforme Population) analysiert und die Ergebnisse der ECHELON-2-Studie ausschließlich in dieser zulassungskonformen Population dargestellt.

ADCETRIS® wurde von der Europäischen Kommission als Arzneimittel zur Behandlung eines Seltenen Leidens (Orphan Drug) zugelassen (2, 3). Der medizinische Zusatznutzen von Orphan Drugs gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V durch die Zulassung als belegt, das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise wird auf der Grundlage der Zulassungsstudie (Studie ECHELON-2) quantifiziert (4). Ein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet ist somit nicht zwingend erforderlich. Nichtsdestotrotz entspricht der Komparator in der Studie ECHELON-2 (CHOP) der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (11).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Um die für die Beantwortung der Fragestellung relevanten Studien zu selektieren, wurden Ein- und Ausschlusskriterien für die zu analysierende Population, die Intervention, die Vergleichstherapie, die Endpunkte, den Studientyp, den Publikationstyp, die Studiendauer

sowie die Sprache definiert. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Berücksichtigung von Studien zur Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin fasst Tabelle 4-3 zusammen.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien in der Übersicht

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem sALCL (E1)	Patienten unter 18 Jahre, vorbehandelte Patienten, nicht von der Zulassung umfasste PTCL (A1)	Zugelassene Population im betrachteten Anwendungsgebiet (Zielpopulation) (8)
2 Intervention	Behandlung mit Brentuximab Vedotin 1,8 mg/kg intravenös appliziert über 30 Minuten alle 3 Wochen in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP) (E2)	Andere Chemotherapie-Kombinationen oder andere Dosierungsschemata von Brentuximab Vedotin (A2)	Behandlungsschema des zu bewertenden Arzneimittels im vorliegenden Anwendungsgebiet (8)
3 Vergleichstherapie	Keine speziellen Vorgaben (Orphan Drug) (E3)	Entfällt (A3)	Trifft nicht zu (Orphan Drug-Bewertung) (4)
4 Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (E4)	Kein patientenrelevanter Endpunkt (A4)	Anforderungen gemäß AM-NutzenV und IQWiG-Methodenpapier (4, 10)
5 Studientyp	RCT (E5)	Keine RCT (A5)	Studientyp mit der höchsten Ergebnissicherheit, siehe § 5 Abs. 3 VerfO (9)
6 Studiendauer	Die Studiendauer muss für die Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes ausreichend sein, wird aber nicht auf andere Weise eingeschränkt. (E6)	Studiendauer nicht ausreichend, um valide Daten zu erheben (A6)	Die Studiendauer muss ausreichend sein, um mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt erheben zu können.
7 Publikation	Dokument (Vollpublikation in einem wissenschaftlichen Journal, Registereintrag (a), Studienbericht, o. ä.) entspricht den CONSORT-Kriterien und enthält dossierrelevante Primärdaten. (E7)	Keine entsprechenden Dokumente (A7)	Anforderung gemäß VerfO des G-BA (9)
8 Sprache	Dokument liegt in deutscher oder englischer Sprache vor. (E8)	Andere Sprache (A8)	

(a) Im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche identifizierte Registereinträge wurden ausgeschlossen.
A: Ausschlusskriterium; AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; E: Einschlusskriterium IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; kg: Kilogramm, mg: Milligramm, o. ä.: oder Ähnliches, PTCL: Periphere T-Zell-Lymphome, RCT: randomisierte kontrollierte Studie; sALCL: anaplastisches großzelliges Lymphom, VerfO: Verfahrensordnung

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche über die Suchoberfläche Ovid[®] in den Datenbanken MEDLINE[®], EMBASE[®] und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt (Suchzeitpunkt: 16.04.2020). Die Suche erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung und die Suchstrategie wurde auf die jeweilige Datenbank angepasst. Die Suche wurde auf englisch- und deutschsprachige Literatur eingeschränkt. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf randomisierte kontrollierte Studien wurde in den Datenbanken EMBASE[®] und MEDLINE[®] der validierte und in der VerFO empfohlene Wong-Filter verwendet (12). In MEDLINE[®] wurde zusätzlich der Cochrane-Filter eingesetzt (13). Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert und die Ergebnisse sind in Abbildung 1 dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/

Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Für die Identifikation relevanter Studien wurden in den Studienregistern und -Datenbanken (www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu, www.who.int/ictrp, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>, <https://clinicaldata.ema.europa.eu>) nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien gesucht. Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln durchgeführt und an das jeweilige Studienregister angepasst. Es wurde keine Einschränkung auf eine Studienphase vorgenommen. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert und die Ergebnisse in Tabelle 4-7 und Anhang 4-D dargestellt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen². Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem

² Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Zur Identifizierung relevanter RCT aus veröffentlichten Nutzenbewertungsverfahren nach §35a SGB V wurde die Internetseite des G-BA hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung durchsucht (Suchzeitpunkt: 17.04.2020). Die detaillierte Suchstrategie ist in Anhang 4-B dargestellt und die Ergebnisse in Tabelle 4-7 und Anhang 4-D dargestellt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die im Rahmen der systematischen bibliografischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche identifizierten Publikationen bzw. Studien wurden unabhängig von zwei Personen („Bewerter“) unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien in Tabelle 4-2 auf ihre Relevanz hin überprüft. Dies geschah in einem ersten Schritt auf Basis der Titel und sofern vorhanden der Abstracts. Sicher als nicht relevant einzustufende Publikationen bzw. Studien wurden ausgeschlossen. Publikationen, die als potenziell relevant eingestuft wurden, wurden im Anschluss im Volltext bewertet. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter wurden diskutiert und falls notwendig unter Einbeziehung eines dritten Bewerter behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurden die betreffenden Studien in den Studienpool der relevanten Studien eingeschlossen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien wurde sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene bewertet. Ausgehend von den Studienberichten (Clinical Study Report, CSR) und den verfügbaren Publikationen der Studienergebnisse erfolgte die Bewertung der Verzerrungsaspekte der eingeschlossenen Studien auf Basis der Allgemeinen Methoden Version 5.0 des IQWiG sowie der Verfahrensordnung des G-BA (9, 10).

Für die Bewertung wurden die folgenden Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene (A) sowie auf Endpunktebene (B) systematisch extrahiert und bewertet:

A. Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patienten sowie der behandelnden Personen
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte, welche das Verzerrungspotenzial beeinflussen

B. Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention to treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte, welche das Verzerrungspotenzial beeinflussen

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien wurde auf Basis der Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten auf Studienebene bzw. Endpunktebene durchgeführt und ist in Anhang 4-F dokumentiert.

Die Bewertung des ITT-Prinzips wurde folgendermaßen vorgenommen: Betrug die Auswertungspopulation, beispielsweise aufgrund geringer Rücklaufquoten bei patientenberichteten Endpunkten, weniger als 70 % der randomisierten Studienpopulation, wurden die Studien bzw. die betroffenen Endpunkte als potenziell hoch verzerrt bewertet.

Für die Bewertung eines Endpunktes wurde im Fall einer randomisierten Studie zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter B aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Wurde das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ eingestuft, so wurden die Studienergebnisse als nicht relevant verzerrt angesehen. War eine relevante Verzerrung nicht auszuschließen, so wurde das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene wurde anhand der unter A aufgeführten Aspekte durchgeführt.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials hatte keinen Einfluss auf den Einschluss einer Studie in die Nutzenbewertung. Das Verzerrungspotenzial wurde jedoch als Diskussionsgrundlage herangezogen, um heterogene Ergebnisse zu bewerten und die Aussagekraft der Nachweise einzuschätzen.

Die Ergebnisse der Bewertung wurden durch einen zweiten Reviewer unabhängig überprüft und eventuelle Diskrepanzen in der Bewertung der beiden Reviewer durch Diskussion aufgelöst.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)³. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁴ bzw. STROBE-Statements⁵ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Aus den Studienberichten und Volltextpublikationen wurden alle relevanten Informationen zur Studienmethodik und den Studienergebnissen extrahiert und in den entsprechenden

³ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

⁴ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁵ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

Abschnitten im Dossier dargestellt. Die Darstellung der randomisierten kontrollierten ECHELON-2-Studie wurde gemäß CONSORT-Vorgaben dokumentiert und ist in Anhang 4-E hinterlegt (5).

Die Methodik der ECHELON-2-Studie, die Interventionen und die Patientencharakteristika werden in Tabelle 4-10, Tabelle 4-11, Tabelle 4-12 und Tabelle 4-13 dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin im Anwendungsgebiet F „erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL) in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP)“ wird anhand der Ergebnisse der doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Doppel-Dummy-Parallelgruppenstudie ECHELON-2 bewertet (1). Die Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und Lebensqualität werden auf Basis der zulassungskonformen sALCL-ITT-Population ausgewertet. Die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen werden in der zulassungskonformen Sicherheitspopulation analysiert. Dieses Vorgehen folgt dem im statistischen Analyseplan (SAP) der Studie ECHELON-2 präspezifizierten Verfahren (14). Die Endpunkte Zeit bis zum Rezidiv und rezidivfreies Überleben (RFS) werden bei Patienten der zulassungskonformen ITT-Population mit vollständiger Remission (CR) zum

Behandlungsende analysiert. Die Dauer der Remission (DOR) wird bei Patienten mit objektivem Ansprechen unabhängig vom Zeitpunkt analysiert.

Für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation der Studie ECHELON-2

In die Studie ECHELON-2 wurden bislang unbehandelte erwachsene Patienten mit verschiedenen CD30+ PTCL eingeschlossen (siehe Tabelle 4-10). Diese Einschlusskriterien waren umfassender als die finale Zulassung, welche ausschließlich erwachsene Patienten mit systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL) umfasst (8). Die Studie bezog also auch Patienten mit von der Zulassung abweichenden PTCL-Subtypen ein. Studienergebnisse von Studien mit Patientinnen und Patienten mit einem außerhalb der Zulassung liegenden Subtyp der Erkrankung sind jedoch gemäß IQWiG-Methodik und Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in der Regel nicht für die Nutzenbewertung anwendbar (9, 10). Daher wurden für die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin im Indikationsgebiet F post-hoc die Patienten mit systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (zulassungskonforme Population) analysiert und die Ergebnisse der ECHELON-2-Studie ausschließlich in dieser zulassungskonformen Population dargestellt.

Demografische und klinische Charakteristika der Patienten der Studie ECHELON-2

Die folgenden demografischen Baseline-Charakteristika der ECHELON-2-Studie werden für die gesamte Studienpopulation und für die zulassungskonforme Teilpopulation (sALCL) präsentiert: Alter, Alterskategorie, Geschlecht, geographische Region, Ethnie, Körpergewicht, Körpergröße, Body Mass Index (BMI), ECOG-Performancestatus, linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF).

Die dargestellten klinischen Patienten- bzw. Krankheitscharakteristika (gesamte Studienpopulation und zulassungskonforme Teilpopulation) umfassen:

- Diagnose gemäß lokaler Beurteilung
- Zeit zwischen Diagnose und erster Dosis
- Krankheitsstadium bei Diagnose
- Initiale Diagnose eines primär kutanen ALCL bei Patienten mit sALCL
- Zeit von der kutanen ALCL-Diagnose bis zur sALCL-Diagnose
- IPI-Score bei Baseline
- Serum-LDH gemäß lokalem Labor
- Extranodale Beteiligungen
- HTLV-1-Status

- Anzahl der geplanten Behandlungszyklen bei Studienbeginn
- Geplante SCT nach Abschluss der Studienbehandlung
- Knochenmarkbeteiligung laut Biopsiebefund
- Prozentsatz CD30+ Zellen gemäß zentraler Beurteilung (alle Patienten sowie Nicht-sALCL-Patienten)

Patientenrelevante Endpunkte

Für die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin in Kombination mit CHP im vorliegenden Anwendungsgebiet werden patientenrelevante Endpunkte der im SGB V § 35b und der Arzneimittelnutzenbewertungs-Verordnung (AM-NutzenV) genannten Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen anhand der Ergebnisse der zulassungskonformen Population der ECHELON-2-Studie herangezogen (siehe Tabelle 4-4) (4, 8, 15).

Tabelle 4-4: Patientenrelevante Endpunkte, die für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin im Anwendungsgebiet F herangezogen werden

Endpunktkategorie	Endpunkte
Mortalität	Gesamtüberleben (OS)
Morbidität	Progressionsfreies Überleben (PFS) Ansprechen Vollständige Remission (CR) Objektive Ansprechrage (ORR) Dauer des Ansprechens (DOR) Autologe Stammzelltransplantation (ASCT) Rezidive Zeit bis zum Rezidiv Rezidivfreies Überleben (RFS) Ereignisfreies Überleben (EFS) Nachhaltige CR Zeit bis zur vollständigen Besserung der B-Symptomatik Symptomskalen (EORTC QLQ-C30) Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) FACT/GOG NTX Neurotoxizitäts-Subskala
Lebensqualität	EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionsskalen
Nebenwirkungen	Unerwünschte Ereignisse (UE) Unerwünschte Ereignisse, NCI CTCAE \geq Grad 3 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses UE/SUE/schwere UE nach SOC und PT Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
CR: vollständige Remission; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FACT/GOG NTX: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group Neurotoxicity-abbreviated; CI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; QLQ-C30: Lebensqualitätsfragebogen C30; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analog-Skala Quellen: Seattle Genetics Inc. 2018; Takeda 2020 (15, 16)	

Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung der Endpunkte

Brentuximab Vedotin in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (BV+CHP) ist eine neue, therapeutisch überlegene Option für bislang unbehandelte erwachsene Patienten mit systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL). Die ECHELON-2-Studie zeigte in der zulassungskonformen sALCL-Population unter Behandlung mit Brentuximab Vedotin plus CHP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison) im Vergleich zur Behandlung mit CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) signifikante, klinisch relevante Verbesserungen von Gesamtüberleben, progressionsfreiem Überleben, Ansprechen (vollständige Remission), Anzahl autologer

Stammzelltransplantationen, ereignisfreiem Überleben und nachhaltigen vollständigen Remissionen.

Die sich für die frühe Nutzenbewertung ergebende Problematik des Nachweises einer Heilung onkologischer Erkrankungen wurde kürzlich bei der Bewertung von Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung) erstmalig im Rahmen eines AMNOG-Verfahrens diskutiert (17). Das IQWiG stellte in seiner Nutzenbewertung zu Pertuzumab fest, dass in dieser Situation „ein Rezidiv, das im Rahmen von regulären Nachuntersuchungen entdeckt wird, ein patientenrelevantes Ereignis darstellt. Das Auftreten eines Rezidivs bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war.“ Dieser Auffassung folgte der G-BA in seiner Entscheidung zum Zusatznutzen von Pertuzumab im Anwendungsgebiet „Brustkrebs, adjuvante Behandlung“ (18).

Im Brentuximab Vedotin-Beratungsgespräch zur Indikation PTCL erläuterte der G-BA ebenfalls, dass „ein für die Nutzenbewertung relevanter Endpunkt zur Erfassung von Rezidiven so operationalisiert werden sollte, dass ein Scheitern einer Heilung durch einen vorliegenden kurativen Therapieansatz erfasst wird. Die Einzelergebnisse eines solchen Endpunkts sollten dokumentiert und neben ihrer klinischen Relevanz zudem in ihrer unterschiedlichen Bedeutung für die Patienten diskutiert werden, insbesondere im Hinblick auf den Übergang von einer kurativen zu einer palliativen Behandlungssituation. Dabei wären auch über z. B. histologische oder radiografische Verfahren diagnostizierte Rezidive relevant, wenn damit ein Scheitern einer potentiellen Heilung in einem kurativen Therapieansatz verbunden wäre“ (11).

Endpunktkategorie Mortalität

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

Patientenrelevanz: Dem Gesamtüberleben kommt aus Patientensicht die höchste Bedeutung zu. Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes ist unmittelbar gegeben.

Operationalisierung/Validität: Das Gesamtüberleben ist ein sekundärer Endpunkt der Studie ECHELON-2. Alle Todesfälle wurden während der Behandlungsperiode und der folgenden Nachbeobachtung bis zum Ende der Studie erfasst. Patienten ohne dokumentierten Tod wurden zum letzten bekannten Überlebens-Zeitpunkt zensiert. Der Endpunkt ist objektiv feststellbar und wurde entsprechend der Studienmethodik valide dokumentiert. Die Erfassung des Endpunktes erfolgt durch den Prüfarzt. Der Zeitpunkt des Datenschnittes für die präsentierte Analyse war der 15. August 2018. Auf Anforderung der Zulassungsbehörde erfolgte zum 25.09.2019 ein weiterer Datenschnitt, dessen Ergebnisse in diesem Dossier ergänzend präsentiert werden. Der finale Datenschnitt für die OS-Analyse ist etwa zwei Jahre nach der primären Analyse (Datenschnitt 15.08.2018) geplant.

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes Gesamtüberleben werden in Tabelle 4-17 präsentiert.

Endpunktkategorie Morbidität

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)

Patientenrelevanz: Der Endpunkt progressionsfreies Überleben setzte sich in der Studie ECHELON-2 aus den drei Komponenten Tod jeder Ursache, Progression gemäß IRF sowie antineoplastische Folgetherapie zur Behandlung einer Lymphom-Resterkrankung zusammen. Alle drei Komponenten repräsentieren für den Patienten unmittelbar bedeutsame Ereignisse, da bspw. mit einem Progress der Erkrankung häufig eine Zunahme der Symptomatik, eine Verschlechterung der Lebensqualität der Patienten sowie in der vorliegenden Indikation insbesondere eine schlechtere Prognose (ungünstige Überlebensraten) assoziiert sind (19). Eine Lymphom-Resterkrankung ist ein Indikator für eine nicht erreichte Heilung durch die Therapie und erfordert zwingend eine weitere Behandlung.

Operationalisierung/Validität: Das progressionsfreie Überleben (PFS) war der primäre Endpunkt der Studie ECHELON-2. Das PFS ist als die Zeit ab der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Progression, dem Tod jeder Ursache oder dem Erhalt einer antineoplastischen Folgetherapie zur Behandlung einer Lymphom-Resterkrankung (was immer zuerst auftritt) definiert. Nicht als Krankheitsprogression oder antineoplastische Folgetherapie eingestuft und damit auch nicht als PFS-Ereignis betrachtet, wurden der Erhalt einer Radiotherapie nach der Studienbehandlung sowie eine Chemotherapie zur Mobilisierung peripherer Stammzellen oder eine konsolidierende autologe/allogene Stammzelltherapie. Die Endpunktkomponente Progression wurde gemäß den revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome nach Cheson et al. (2007) erfasst (7). Der Endpunkt wurde durch ein verblindetes unabhängiges zentrales Prüfkomitee (IRF) sowie durch den Studienarzt (Investigator) selbst erhoben.

Das PFS wurde innerhalb des Studienzeitraums durch patientenindividuell ausgewählte antineoplastische Folgetherapien nicht beeinflusst und ließ sich verzerrungsfrei erheben. Die Erfassung erfolgte gemäß der Studienmethodik in der ITT-Population durch ein unabhängiges Prüfkomitee, das für die Behandlungsallokation der Patienten verblindet war, und kann als valide angesehen werden. Der vorliegend dargestellte Datenschnitt erfolgte am 15. August 2018. Nach Durchführung der primären Analyse wurde das PFS nur noch von den Studienärzten (Investigator) erhoben. Aus diesem Grund stehen zum Datenschnitt vom 25.09.2019 nur PFS-Ergebnisse gemäß Investigator zur Verfügung.

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes „progressionsfreies Überleben (PFS)“ werden in Tabelle 4-21 präsentiert.

Endpunkt: Ansprechen

Patientenrelevanz: Das Ansprechen des Lymphoms auf die Behandlung ist die Grundvoraussetzung für patientenrelevante Effekte einer antineoplastischen Therapie. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird das Ansprechen anhand des Anteils der Patienten mit vollständiger Remission (CR), der objektiven Ansprechrates (ORR) und der Dauer des Ansprechens (DOR) sowie insbesondere des Anteils an Patienten mit nachhaltiger CR (siehe weiter unten) analysiert.

Eine vollständige Remission (CR) bedeutet per definitionem die komplette Rückbildung aller Symptome und klinischen Anzeichen des sALCL, der Patient erreicht Krankheitsfreiheit. Eine anhaltende Krankheitsfreiheit (Heilung) ist das Ziel der Erstlinienbehandlung des sALCL. Eine vollständige Remission stellt zudem in der Regel die Voraussetzung für eine potentiell kurative konsolidierende Hochdosismotherapie mit folgender autologer/allogener Stammzelltransplantation dar und verbessert damit die Heilungsaussichten der Patienten (20, 21). Die mit dem Endpunkt CR einhergehende Symptom- und Krankheitsfreiheit ist ebenfalls unmittelbar patientenrelevant, insbesondere da damit in der vorliegenden Operationalisierung die unmittelbare Verbesserung oder Vermeidung der spürbaren Symptomatik einhergeht.

Der Endpunkt objektive Ansprechrates (ORR) setzt sich aus den Komponenten vollständige Remission (CR) und Teilremission (PR) zusammen. Die Patientenrelevanz der ORR ergibt sich aus der Tatsache, dass ein Ansprechen auf die Therapie Grundvoraussetzung für einen Therapieerfolg ist, das Ansprechen kann allerdings nicht mit einem Therapieerfolg gleichgesetzt werden. Patienten ohne ORR können jedoch im Umkehrschluss als Therapieversager eingestuft werden.

Die Dauer des Ansprechens (DOR) liefert weitergehende Informationen. Ein anhaltendes Ansprechen bedeutet, dass die Krankheit nicht fortschreitet und ist deshalb für den Patienten relevant.

Operationalisierung/Validität:

CR: Der Endpunkt war als Anteil der Patienten mit vollständiger Remission (CR) entsprechend den Ansprechkriterien für maligne Lymphome nach Cheson et al. (2007) gemäß IRF bis zum Zeitpunkt des Endes der randomisierten Behandlung (EoT) definiert (7). Die Kriterien umfassen unter anderem das Verschwinden aller Hinweise auf die Krankheit, den Nachweis verbleibender Tumormasse nur sofern diese PET-negativ war, sowie die Regression zuvor vergrößerter Lymphknoten, der Leber oder Milz zu Normalgröße gemäß CT und ferner einem unauffälligen Knochenmarksbefund. Die Erhebung erfolgte in der ITT-Population.

Zusätzlich wird die vollständige Remission bei der Teilpopulation der Patienten mit B-Symptomen zu Baseline analysiert. Für diese Patienten ist das Erreichen einer CR per Definition unmittelbar mit einer verbesserten Symptomatik verbunden. Patienten mit B-Symptomen zu Behandlungsende weisen demnach keine CR auf.

ORR: Die ORR war als die Summe der Raten von vollständiger Remission (CR) und Teilremission (PR) gemäß IRF zum Zeitpunkt EoT definiert. Die Erhebung erfolgte in der ITT-Population.

DOR: Die Dauer des Ansprechens ist als die Zeit ab der ersten Dokumentation eines objektiven Ansprechens (OR) d.h. CR oder PR bis zu Progression/Rezidiv der Erkrankung bei Patienten mit bestätigtem Ansprechen definiert. Die Erhebung erfolgte in der Teilpopulation der Patienten mit ORR unabhängig vom Zeitpunkt der ORR.

Der Erhebung des Ansprechens (CR, ORR, DOR) erfolgte gemäß der Studienmethodik entsprechend der revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome nach Cheson et al. (2007) und kann als valide angesehen werden (7). Der Datenschnitt erfolgte am 15. August 2018. Da am 15.08.2018 bereits alle Patienten das Ende der Studienbehandlung (EoT) erreicht hatten, stellen die zu diesem Datenschnitt präsentierten Analysen die finalen Ergebnisse dar. Änderungen auf der Basis von späteren Datenschnitten können deshalb ausgeschlossen werden. Detaillierte Angaben zur Operationalisierung der Endpunkte zum Ansprechen werden in Tabelle 4-27 präsentiert.

Endpunkt: Autologe Stammzelltransplantation (ASCT)

Patientenrelevanz: Patienten, bei denen eine autologe Stammzelltransplantation durchgeführt werden kann, haben eine bedeutende Chance auf eine Heilung ihres sALCL. Es ist deshalb ein wichtiges Behandlungsziel, möglichst vielen Patienten diese potentiell kurative Therapie zu ermöglichen.

Operationalisierung/Validität:

Die Rate der autologen Stammzelltransplantationen (ASCT) wurde in beiden Behandlungsgruppen im Rahmen der Studiendokumentation erfasst. Da für eine ASCT bei Patienten mit sALCL in der Regel eine vollständige Remission Voraussetzung ist, korreliert die Häufigkeit der durchgeführten ASCT mit der Qualität des Ansprechens auf die Behandlung.

Der Datenschnitt für diesen Endpunkt erfolgte am 15. August 2018. Detaillierte Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes autologe Stammzelltransplantation (ASCT) werden in Tabelle 4-31 präsentiert.

Endpunkt: Rezidive

Patientenrelevanz: Rezidive bedeuten in der vorliegenden Indikation und Therapiesituation das Scheitern eines Heilungsversuchs durch den potentiell kurativen Therapieansatz. Ein Rezidiv nach Erstlinientherapie ist in der vorliegenden Indikation mit einer infausten Prognose verbunden. Das Verfehlen der Heilung hat ferner mittelbar erhebliche Auswirkungen auf das weitere Leben des Patienten, beispielsweise erfolgen wegen der Rezidive belastende Therapien, die Krankheitsymptomatik wird ausgeprägter und die Lebensqualität verschlechtert sich. Nach einem Rezidiv sind die Überlebensraten ungünstig (19). Rezidive sind unmittelbar patientenrelevant.

Operationalisierung/Validität: Rezidive werden in dieser Nutzenbewertung als Zeit ab EoT bis zum Rezidiv und als rezidivfreies Überleben (Zeit ab EoT bis zum Rezidiv oder Tod jeder Ursache) operationalisiert. Beide Analysen wurden post hoc bei Patienten der ITT-Population mit vollständiger Remission zum Zeitpunkt EoT durchgeführt. In der Zeit bis zum Rezidiv-Analyse wurden verstorbene Patienten zum Zeitpunkt des Todes zensiert.

Die Erfassung von Rezidiven erfolgte doppelblind durch das IRF bzw. die Investigator und kann als objektiv und valide angesehen werden. Die Auswertungen erfolgten auf Grundlage der Datenschnitte vom 15. August 2018 (IRF, Investigator) und vom 25. September 2019 (per Investigator).

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes Zeit bis zum Rezidiv werden in Tabelle 4-34 präsentiert.

Endpunkt: Ereignisfreies Überleben

Patientenrelevanz: Patienten in kompletter Remission haben in der vorliegenden Therapiesituation eine realistische Chance auf Heilung von ihrem sALCL. Ereignisse, die Indikatoren eines fehlgeschlagenen Heilungsversuchs sind, bedeuten eine erhebliche Beeinträchtigung der Prognose des Patienten und sind deshalb unmittelbar patientenrelevant (19). Ohne Heilung sind sALCL progredient und die Prognose ist äußerst ungünstig. Für den Großteil der Patienten mit einem unter EFS subsummierten Ereignis bedeutet dies den Übergang von einer kurativen in eine palliative Behandlungssituation, da nur wenige Patienten in den folgenden Therapielinien einer potentiell kurativen Stammzelltransplantation zugeführt werden können.

Operationalisierung/Validität: Das ereignisfreie Überleben ist als Zeit ab Randomisierung bis zur Progression, bis zum Behandlungsende (EoT) ohne Erreichen einer vollständigen Remission (CR), bis zum Rezidiv nach CR bei EoT oder bis zum Tod jeder Ursache (was immer zuerst auftritt) definiert. Für die Analyse dieses post-hoc definierten Endpunktes werden alle Patienten der ITT-Population berücksichtigt. Dadurch liegt für diese Auswertung kein Randomisierungsbruch vor. Alle Komponenten des Endpunkts sind einzeln mit einem Scheitern der kurativ intendierten Therapie verbunden. Durch die vorliegende Operationalisierung wird daher unmittelbar ein Scheitern des Heilungsversuchs und der Übergang von einer kurativen Therapiesituation in eine palliative Situation, in der regelhaft keine Heilung mehr für einen Großteil der Patienten erzielt werden kann, abgebildet (19). Die Operationalisierung erfüllt damit die Kriterien des G-BA für einen patientenrelevanten Endpunkt zur Abbildung des Scheiterns der Kuration.

Der Erhebung des ereignisfreien Überlebens erfolgte gemäß der Studienmethodik entsprechend der revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome nach Cheson et al. (2007) und kann als valide angesehen werden (7). Die Auswertungen erfolgten auf Grundlage der Datenschnitte vom 15. August 2018 (IRF, per Investigator) und vom 25. September 2019 (per Investigator).

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes ereignisfreies Überleben werden in Tabelle 4-38 präsentiert.

Endpunkt: Nachhaltige CR

Patientenrelevanz: Nur Patienten mit CR, die bis zum Beobachtungsende kein Rezidiv entwickelten, haben eine realistische Chance auf dauerhafte Heilung von ihrem sALCL. Der Endpunkt nachhaltige CR stellt eine geeignete Operationalisierung zur Erfassung der Heilung dar und bildet das Therapieziel in der vorliegenden Behandlungssituation unmittelbar ab. Er wurde in der sALCL-ITT-Population erhoben und berücksichtigt eine CR als positives Ereignis, Rezidive dagegen als negative Ereignisse. Die Patientenrelevanz des Endpunktes ist durch die Definition und Bedeutung der einzelnen Komponenten unmittelbar gegeben.

Operationalisierung/Validität: Um den Endpunkt zu erreichen, mussten die Patienten zwei Bedingungen erfüllen: eine vollständige Remission (CR) zum Zeitpunkt EoT und kein Rezidiv bis zum letzten dokumentierten Beobachtungszeitpunkt. Der Endpunkt wurde dichotom erhoben. Die Erfassung des Endpunktes erfolgte post hoc bei den Patienten der ITT-Population und kann als valide angesehen werden. Die Auswertungen erfolgten auf Grundlage der Datenschnitte vom 15. August 2018 (IRF, Investigator) und vom 25. September 2019 (Investigator).

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes „nachhaltige CR“, werden in Tabelle 4-42 präsentiert.

Endpunkt: Zeit bis zur vollständigen Besserung der B-Symptomatik

Patientenrelevanz: B-Symptome (Gewichtsverlust $\geq 10\%$, Fieber $>38\text{ °C}$, Nachtschweiß) stellen für Patienten mit sALCL erhebliche Belastungen und Beeinträchtigungen dar. Die Reduktion bzw. vollständige Besserung von B-Symptomen ist deshalb unmittelbar patientenrelevant.

Operationalisierung/Validität: In diese Analyse ging die Teilpopulation von Patienten mit sog. B-Symptomen, d.h. nicht erklärbarem, persistierendem Gewichtsverlust $>10\%$ des Körpergewichts, nicht erklärbarem persistierendem oder rezidivierendem Fieber mit Temperaturen $>38\text{ °C}$ und/oder rezidivierendem durchnässendem Nachtschweiß ein. Der Endpunkt wurde post hoc als Zeit ab Randomisierung bis zur vollständigen Besserung aller zu Baseline vorhandener B-Symptome analysiert. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte doppelblind durch den Prüfarzt und kann als valide angesehen werden. Der Datenschnitt erfolgte am 15.08.2020.

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes Zeit bis zur vollständigen Besserung der B-Symptomatik werden in Tabelle 4-45 präsentiert.

Endpunkt: Symptomskalen (EORTC QLQ-C30)

Patientenrelevanz: Krankheitssymptome wurden mit dem EORTC QLQ-C30-Fragebogen (Symptomskalen) erfasst. Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen ist in der Onkologie etabliert und wurde vom G-BA bereits in früheren Verfahren in verschiedensten onkologischen Indikationen regelhaft akzeptiert. Die Symptomatik von sALCL-Patienten ist unmittelbar patientenrelevant. Auch die mit der Skala „finanzielle Schwierigkeiten“ erhobenen Aspekte können als patientenrelevant angesehen werden. Die große Bedeutung der finanziellen und sozialen Folgen von Krebserkrankungen war unlängst Thema einer ausführlichen Broschüre aus der gesundheitspolitischen Schriftenreihe der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) (22).

Operationalisierung/Validität: Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen enthält 30 Fragen, die fünf funktionellen Skalen (kognitive Funktion, emotionale Funktion, physische Funktion, Rollenfunktion, soziale Funktion), drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen) und sechs Einzelsymptomen (Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö, Dyspnoe, finanzielle Schwierigkeiten, Schlaflosigkeit) zugeordnet werden. Hinzu kommt eine Skala für

den allgemeinen Gesundheitsstatus/QoL. Jede der 30 Fragen wird nur in einer Skala berücksichtigt.

Die Symptom-Skalen beantworten die Patienten anhand einer vierstufigen Skala: „Überhaupt nicht“ = 1 Punkt, „Wenig“ = 2 Punkte, „Mäßig“ = 3 Punkte; „Sehr“ = 4 Punkte. Höhere Werte von Symptomskalen bedeuten eine stärkere Symptomatik (23). Die Ergebnisse der Funktionsskalen und der Skala für den allgemeinen Gesundheitsstatus/QoL werden in der Nutzenkategorie Lebensqualität dargestellt.

Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen wurde bei jeder Visite und bei jeder Nachbeobachtungsuntersuchung vor Durchführung irgendeiner weiteren Studienprozedur vom Patienten selbst ausgefüllt. Der Erhebung wurde gemäß der Studienmethodik durchgeführt und kann als valide angesehen werden. Der Datenschnitt erfolgte am 15. August 2018. Es werden die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um ≥ 10 Punkte und MMRM-Analysen dargestellt.

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung des Endpunkts Symptome werden in Tabelle 4-48 präsentiert.

Endpunkt: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Patientenrelevanz: Die visuelle Analogskala des EQ-5D ist ein allgemein akzeptiertes generisches Instrument zur Beurteilung des Gesundheitszustands durch den Patienten selbst. Der Gesundheitszustand hat für Patienten, die an einer schweren Krankheit leiden, eine große Bedeutung und ist unmittelbar patientenrelevant. Die EQ-5D VAS wurde in vergangenen Nutzenbewertungsverfahren regelhaft vom G-BA berücksichtigt.

Operationalisierung/Validität: Der EQ-5D ist ein allgemeiner, krankheitsübergreifender, standardisierter Fragebogen zur Messung der Lebensqualität bzw. zur Erhebung im Rahmen gesundheitsökonomischer Betrachtungen. Er besteht aus zwei Teilbereichen: einem Fragebogen (EQ-5D-3L-Fragebogen) und einer visuellen Analogskala (VAS) (24). Mit dem Fragebogen beurteilen die Patienten ihre Lebensqualität anhand der fünf Dimensionen Mobilität, die Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, die Fähigkeit, alltägliche Tätigkeiten durchzuführen, Schmerzen/körperliche Beschwerden sowie Angst/Niedergeschlagenheit. Zusätzlich stufen die Patienten auf der VAS ihren Gesundheitszustand ein. Gemäß den Ausführungen des G-BA in bisherigen Nutzenbewertungsverfahren wird vorliegend ausschließlich die visuelle Analogskala berücksichtigt.

Die Erfassung des Endpunktes erfolgte gemäß der Studienmethodik in der ITT-Population und kann als valide angesehen werden. Durch die umfassende Verblindung sind die Ergebnisse auch nicht durch die Kenntnis der Studienmedikation verzerrt. Der Datenschnitt erfolgte am 15. August 2018. Es werden die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um ≥ 10 Punkte und MMRM-Analysen dargestellt.

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) werden in Tabelle 4-54 präsentiert.

Endpunkt: FACT/GOG-NTX Neurotoxizitäts-Subskala

Patientenrelevanz: Die FACT/GOG-NTX Neurotoxizitäts-Subskala wurde entwickelt, um gezielt Symptome einer Chemotherapie-induzierten Neurotoxizität zu erfassen. Solche unerwünschten Folgen der Behandlung werden von Patienten direkt wahrgenommen und sind deshalb unmittelbar patientenrelevant.

Operationalisierung/Validität: Die FACT/GOG-NTX Neurotoxizitäts-Subskala wurde bisher vor allem bei Chemotherapie-naiven gynäkologisch-onkologischen Patientinnen eingesetzt, um die Neurotoxizität platinbasierter Chemotherapien zu erfassen (25, 26). Die Ergebnisse der FACT/GOG-NTX Neurotoxizitäts-Subskala werden als MMRM-Analyse dargestellt. Eine validierte MID liegt, auch nach Auffassung des G-BA, nicht vor, sodass keine validen Analysen bis zur Verbesserung/Verschlechterung durchgeführt werden können. Die Erfassung erfolgte entsprechend der Studienmethodik und kann als valide angesehen werden.

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes FACT/GOG-NTX Neurotoxizitäts-Subskala werden in Tabelle 4-60 präsentiert.

Endpunktkategorie Lebensqualität**Endpunkt: Lebensqualität/Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30)**

Patientenrelevanz: Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen erfasst mittels der Funktionsskalen die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Krebs-Patienten. Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen ist in der Onkologie etabliert und wurde vom G-BA bereits in früheren Verfahren in verschiedensten onkologischen Indikationen regelhaft akzeptiert. Die Lebensqualität von sALCL-Patienten ist unmittelbar patientenrelevant.

Operationalisierung/Validität: Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen enthält 30 Fragen, die fünf funktionellen Skalen (kognitive Funktion, emotionale Funktion, physische Funktion, Rollenfunktion, soziale Funktion), drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen) und sechs Einzelsymptomen (Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö, Dyspnoe, finanzielle Schwierigkeiten, Schlaflosigkeit) zugeordnet werden. Hinzu kommt eine Skala für den allgemeinen Gesundheitsstatus/QoL. Jede der 30 Fragen wird nur in einer Skala berücksichtigt.

Die Fragen zu funktionellen Skalen beantworten die Patienten anhand einer vierstufigen Skala: „Überhaupt nicht“ = 1 Punkt, „Wenig“ = 2 Punkte, „Mäßig“ = 3 Punkte; „Sehr“ = 4 Punkte. Den allgemeinen Gesundheitsstatus/QoL bewerten die Patienten auf einer siebenstufigen Skala, die von „sehr schlecht“ bis „ausgezeichnet“ reicht. „Sehr schlecht“ wird mit einem Punkt bewertet, „ausgezeichnet“ mit 7 Punkten. Höhere Werte für funktionelle Skalen/allgemeiner Gesundheitsstatus/QoL bedeuten eine bessere Funktion/Lebensqualität (23). Die Ergebnisse der Symptomskalen werden in der Nutzenkategorie Morbidität (Symptome) dargestellt.

Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen wurde bei jeder Visite und bei jeder Nachbeobachtungsuntersuchung vor Durchführung irgendeiner weiteren Studienprozedur vom Patienten selbst ausgefüllt. Der Erhebung wurde gemäß der Studienmethodik durchgeführt und

kann als valide angesehen werden. Der Datenschnitt erfolgte am 15. August 2018. Es werden die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um ≥ 10 Punkte und MMRM-Analysen dargestellt.

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes Lebensqualität/Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30) werden in Tabelle 4-64 präsentiert.

Endpunktkategorie Nebenwirkungen

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE)

Patientenrelevanz: Alle Arzneimittel üben neben erwünschten auch unerwünschte Wirkungen auf den menschlichen Körper aus. Die Bedeutung unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist dabei abhängig von ihrer Schwere, der Häufigkeit sowie der Reversibilität ihrer Symptome. Insbesondere schwerwiegende und irreversible unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Gegenstand der Entscheidung über die Verkehrsfähigkeit von Arzneimitteln im Rahmen ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung. Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen kann zu einer Verkürzung der Lebenserwartung, Erhöhung der Morbidität oder Beeinträchtigung der Lebensqualität führen, wodurch diese einen direkten Einfluss auf den Patienten ausüben und als patientenrelevant betrachtet werden.

Operationalisierung/Validität: Im Rahmen der Sicherheitsdokumentation wurde die Anzahl aller unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, der unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, und der unerwünschten Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 erfasst und als Gesamtraten sowie nach SOC und PT dargestellt. Das Auftreten dieser Ereignisse wurde durch das Studienpersonal oder den Prüfarzt kontinuierlich erfragt oder durch die Studienteilnehmer spontan berichtet. Unerwünschte Ereignisse wurden nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 19 kodiert und der Schweregrad unerwünschter Ereignisse wurde anhand der Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03 eingestuft (27).

Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfolgte gemäß der Studienmethodik und kann als valide angesehen werden. Der Datenschnitt erfolgte am 15. August 2018.

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes unerwünschte Ereignisse werden in Tabelle 4-69 präsentiert.

Angaben zu statistischen Methoden

Das zu bewertende Anwendungsgebiet von Brentuximab Vedotin lautet: in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP) bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL) (8). Die zugelassene und für die Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation (sog. zulassungskonforme Population) unterscheidet sich von der Gesamtpopulation der Studie ECHELON-2 und stellt somit nur einen Teil der Population dar.

Daher wurden die Ergebnisse der Studie ECHELON-2 post hoc auf Basis der zulassungskonformen sALCL-Population für die im vorliegenden Nutzendossier eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte ausgewertet. Die Auswertungen der Endpunkte wurden analog zu den ursprünglichen Analysen in der Studie ECHELON-2 durchgeführt. Sofern nötig, wurden für dichotome Endpunkte zusätzlich die gemäß Dossievorlage geforderten Effektmaße (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenzen) berechnet.

Die im Ergebnisteil des vorliegenden Nutzendossiers dargestellten Ergebnisse entstammen dieser Post-hoc-Analyse. Die dazugehörigen Auszüge der Analysesoftware wurden in Modul 5 abgelegt (15).

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁶ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei

⁶ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁷ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{8, 6} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

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

Da in diese Nutzenbewertung nur eine Studie eingeschlossen werden konnte, wurden keine Metaanalysen durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Es wurden keine für diese Nutzenbewertung relevanten Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

⁷ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁸ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 0).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Da es sich um die Nutzenbewertung eines Orphan Drugs handelt, ist gemäß G-BA-Verfahrensordnung die Darstellung von Subgruppen nicht erforderlich (9).

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁹. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹⁰ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹¹ und Rücker (2012)¹² vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹³.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

⁹ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

¹⁰ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹¹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹² Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹³ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{14, 15, 16}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Im Rahmen dieser Nutzenbewertung werden keine indirekten Vergleiche präsentiert.

¹⁴ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁵ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁶ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
ECHELON-2	ja	ja ^a	Rekrutierung und Behandlung abgeschlossen; Primärer Endpunkt analysiert Nachbeobachtung für OS läuft	5 Jahre, 7 Monate bis Datenschnitt für primäre Analyse; Nachbeobachtung für OS läuft	BV+CHP plus Vincristin-Placebo CHOP plus BV-Placebo
^a Die Entwicklung erfolgte in Kooperation zwischen Takeda und Seattle Genetics BV: Brentuximab Vedotin; CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison, CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; OS: Gesamtüberleben					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 10.05.2020

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

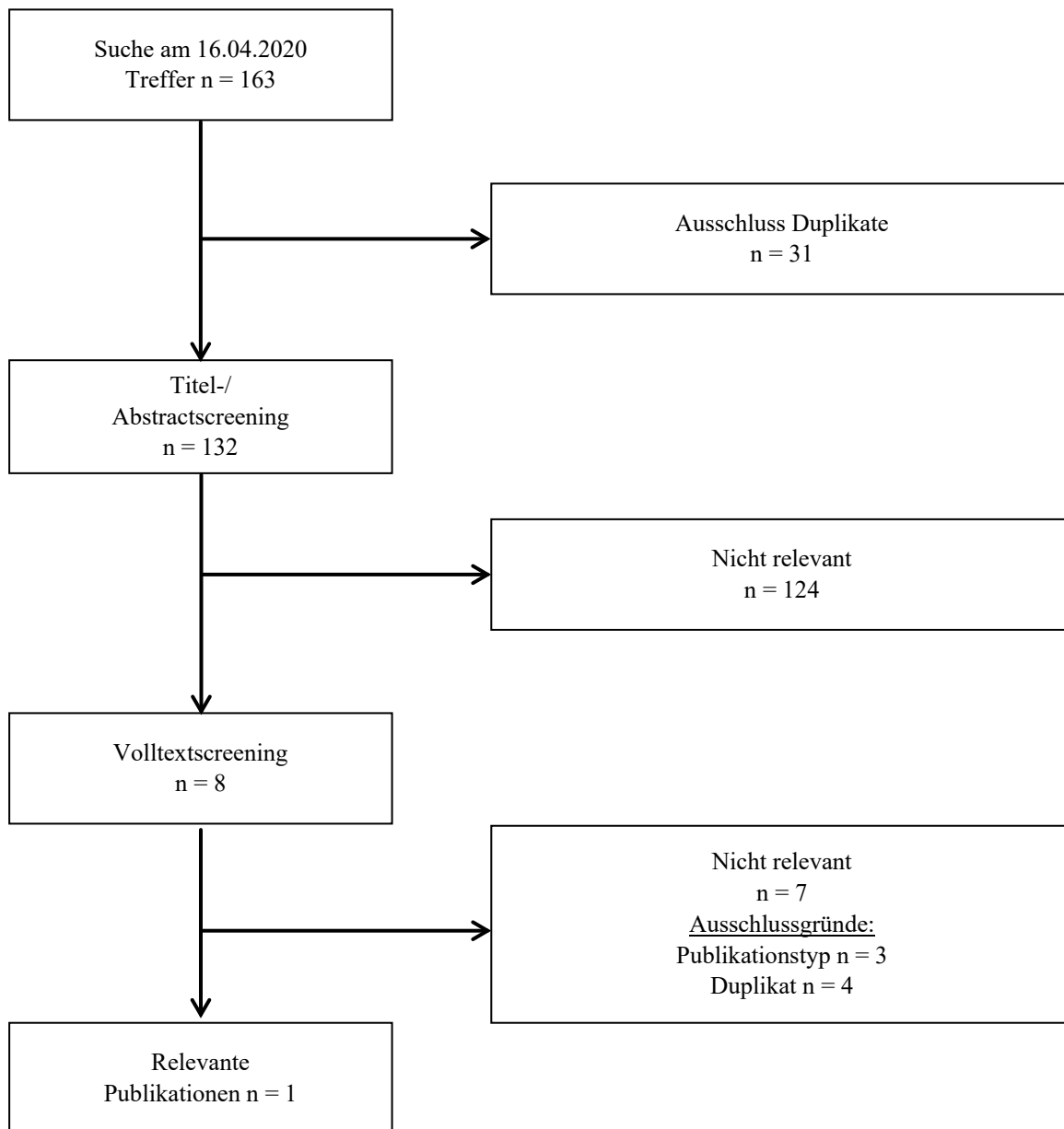


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche zur Identifikation relevanter Primärpublikationen erfolgte am 16.04.2020. Die Suchstrategie ist in Anhang 4-A beschrieben und erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 beschriebene Fragestellung.

Die Suche in MEDLINE[®], EMBASE[®] und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials ergab insgesamt 163 Treffer. Hiervon wurden 31 Treffer als Duplikat identifiziert und ausgeschlossen. Die verbleibenden 132 Treffer wurden unter Berücksichtigung der in Tabelle 4-3 genannten Ein- und Ausschlusskriterien anhand von Titel und Abstract gesichtet. 124 Treffer wurden als nicht relevant ausgeschlossen. Nach der Volltexttsichtung wurden

4 Publikationen ausgeschlossen, da der Publikationstyp nicht den Einschlusskriterien entsprach (siehe Anhang 4-C). Vier Referenzen wurden nachträglich als Duplikate identifiziert und ebenfalls ausgeschlossen. Eine Publikation zur ECHELON-2-Studie wurde als relevant eingestuft (1).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
ECHELON-2	clinicaltrials.gov NCT01777152 (28) clinicaltrialsregister.eu EUCTR2012-002751-42 (29) ICTRP WHO^b EUCTR2012-002751-42-GB (30) JPRN-JapicCTI-132165 (31) DRKS00005496 (32)	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: Für die relevante Studie ECHELON-2 wurden auf der International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der Weltgesundheitsorganisation 3 unterschiedliche Registereinträge identifiziert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information:

16.04.2020 (CT.gov, CTR.eu),

30.04.2020 (WHO)

16.04.2020 (AMIS, EMA)

17.04.2020 (G-BA)

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmens, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
Keine relevante Studie identifiziert				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

17.04.2020

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
ECHELON-2	ja	ja	nein	ja (16, 33)	ja (28-32)	ja (1)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie ECHELON-2

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ECHELON-2	RCT, doppelblind, Placebo-kontrolliert, parallel, Doppel- Dummy	Bislang unbehandelte erwachsene Patienten mit folgenden CD30+ PTCL: ALK-positives sALCL mit IPI Score ≥2 ALK-negatives sALCL PTCL-NOS AITL ATLL; nur HTLV-1- positiver akuter Typ und HTLV-1- positiver Lymphom- Typ) EATL HSTL	BV+CHP (n= 226) CHOP (n= 226)	Screening: 4 Wochen Behandlung: 6-8 dreiwöchige Zyklen Studiendauer: 5 Jahre und 7 Monate Einschluss des 1. Patienten: 24.01.2013 Primärer Datenschnitt: 15.08.2018 Langzeit-Follow-up für OS, antineoplastische Folgetherapien, EQ- 5D, EORTC QLQ- C30 (bis 30 Monate nach erstem Erhalt der Studienmedi- kation) und Inanspruchnahme medizinischer Ressourcen läuft	Europa (Dänemark, Deutschland, Frankreich, Italien, Polen, Rumänien, Spanien, Tschechien, Ungarn, Vereinigtes Königreich), Nordamerika (Kanada, USA), Asien/Pazifik (Australien, Japan, Südkorea, Taiwan), Nahe Osten (Israel) Zeitraum der Durchführung: 1/2013-8/2018	Progressionsfreies Überleben per IRF; PFS per IRF für sALCL-Patienten Vollständige Remissionsrate (CR) per IRF bei EoT Gesamtüberleben (OS) Objektive Ansprechrate (ORR) per IRF bei EoT Typ, Inzidenz, Schweregrad, Schwerwiegenheit von UE Lebensqualität

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
AITL: Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom; ALK: Anaplastische Lymphomkinase; ATLL: Adulte T-Zell Leukämie/Lymphom; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin; Prednison; BV+CHP: Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®) plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; EATL: Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom; EoT: Visite zum Behandlungsende; EQ-5D: European Quality of Life 5-Dimensions; IRF: Unabhängiges Prüfungskomitee; HSTL: Hepatosplenisches T-Zell-Lymphom; HTLV-1: Humanes T-lymphotropes Virus 1; IPI: Internationaler prognostischer Index; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PTCL: Peripheres T-Zell-Lymphom; PTCL-NOS: Peripheres T-Zell-Lymphom, nicht weiter spezifiziert; sALCL: systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom; UE: Unerwünschte Ereignis Quellen: CSP ECHELON-2, CSR ECHELON-2 (6, 16)						

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	BV+CHP	CHOP	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
ECHELON-2	6-8 dreiwöchige Zyklen, jeweils an Tag 1: Brentuximab Vedotin 1,8 mg/kg i.v., Placebo i.v. (für Vincristin), Cyclophosphamid 750 mg/m ² i.v., Doxorubicin 50 mg/m ² i.v., Prednison 100 mg oral an Tag 1-5	6-8 dreiwöchige Zyklen, jeweils an Tag 1: Placebo i.v. (für Brentuximab Vedotin), Vincristin 1,4 mg/m ² i.v. ^a Cyclophosphamid 750 mg/m ² i.v., Doxorubicin 50 mg/m ² i.v., Prednison 100 mg oral an Tag 1-5	Keine Vorbehandlung des PTCL
BV+CHP: Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®) plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin; Prednison; i.v.: intravenös; PTCL: Peripheres T-Zell-Lymphom ^a Die Vincristin-Dosis wurde bei 2 mg/m ² gekappt. Quelle: CSP ECHELON-2 (6)			

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen, demographische Charakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ECHELON-2	Gesamt-Studienpopulation (ITT)		Zulassungskonforme Population (sALCL)	
	BV+CHP N = 226 ^a	CHOP N = 226 ^a	BV+CHP N = 162 ^a	CHOP N = 154 ^a
Alter, Jahre MW (SD) Median	55,3 (14,7) 58,0	54,8 (15,5) 58,0	52,5 (15,29) 55,0	51,5 (15,91) 54,0
Alterskategorien, n (%)				
< 65 Jahre	157 (69)	156 (69)	124 (77)	118 (77)
≥ 65 Jahre	69 (31)	70 (31)	38 (23)	36 (23)
Geschlecht, n (%)				
Männlich	133 (59)	151 (67)	95 (59)	110 (71)
Weiblich	93 (41)	75 (33)	67 (41)	44 (29)
Region, n (%)				
Europa darunter Deutschland	97 (43)	104 (46)	76 (47) 14 (9)	71 (46) 11 (7)
Nordamerika	73 (32)	60 (27)	48 (30)	42 (27)
Andere	56 (25)	62 (27)	38 (23)	41 (27)

Studie ECHELON-2	Gesamt-Studienpopulation (ITT)		Zulassungskonforme Population (sALCL)	
	BV+CHP N = 226 ^a	CHOP N = 226 ^a	BV+CHP N = 162 ^a	CHOP N = 154 ^a
Ethnie, n (%)				
Weiß	139 (62)	142 (63)	101 (62)	96 (62)
Asiatisch	45 (20)	54 (24)	28 (17)	36 (23)
Schwarz	12 (5)	6 (3)	8 (5)	6 (4)
Andere	4 (2)	2 (1)	2 (1)	2 (1)
Nicht berichtet	26 (12)	22 (10)	23 (14)	14 (9)
Körpergröße, cm				
N	224	226	160	154
MW (SD)	168,7 (10,2)	169,9 (9,8)	169,4 (10,01)	170,7 (9,62)
Median	168,3	170,0	169,0	170,0
Körpergewicht, kg				
N	224	226	160	154
MW (SD)	74,2 (21,1)	74,7 (19,0)	75,4 (21,83)	75,5 (19,42)
Median	71,5	72,0	73,0	72,6
Body Mass Index, kg/m ²				
N	224	226	160	154
MW (SD)	25,9 (6,1)	25,7 (5,3)	26,1 (6,53)	25,7 (5,20)
Median	24,9	24,8	25,0	25,0
EKG				
Normal	152 (67)	151 (67)	111 (68)	98 (64)
Anormal	67 (30)	67 (30)	46 (28)	50 (32)
Klinisch signifikant	2 (1)	1 (0)	1 (<1)	1 (<1)
ECOG-Performance Status, n (%)				
0	84 (37)	93 (41)	58 (36)	53 (34)
1	90 (40)	86 (38)	62 (38)	61 (40)
2	51 (23)	47 (21)	41 (25)	40 (26)
LVEF				
N	223	224	160	153
MW (SD)	64,0 (6,6)	64,0 (6,8)	63,6 (6,48)	63,4 (6,81)
Median	65,0	64,0	65,0	64,0
^a Bei Abweichungen von der Gesamtpatientenzahl „N“ wird die Zahl der auswertbaren Patienten „N“ in der jeweiligen Zeile separat angegeben. BV+CHP: Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®) plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin; Prednison; ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group, EKG: Elektrokardiogramm; ITT: Intention to treat; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung Quellen: CSR ECHELON-2, Tabelle 14.1.3.1; Zusatzanalysen, Tabelle 35.1.2.2.1B (15, 16, 33)				

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen, krankheitsspezifische Charakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ECHELON-2	Gesamt-Studienpopulation (ITT)		Zulassungskonforme Population (sALCL)	
	BV+CHP N = 226 ^a	CHOP N = 226 ^a	BV+CHP N = 162 ^a	CHOP N = 154 ^a
Diagnose gemäß lokaler Beurteilung, n (%)				
sALCL	162 (72)	154 (68)	162 (100)	154 (100)
ALK-positiv	49 (22)	49 (22)	49 (30)	49 (32)
ALK-negativ	113 (50)	105 (46)	113 (70)	105 (68)
PTCL-NOS	29 (13)	43 (19)	0	0
AITL	30 (13)	24 (11)	0	0
ATLL	4 (2)	3 (1)	0	0
EATL	1 (0)	2 (1)	0	0
HSTL	0	0	0	0
Zeit ab Diagnose bis erste Dosis (Monate)				
N	222	224	159	152
MW (SD)	1,1 (1,5)	1,1 (0,9)	1,0 (1,56)	1,1 (0,95)
Median	0,8	0,9	0,8	0,9
Krankheitsstadium bei Diagnose, n (%)				
Stadium I	12 (5)	9 (4)	12 (7)	7 (5)
Stadium II	30 (13)	37 (16)	22 (14)	27 (18)
Stadium III	57 (25)	67 (30)	29 (18)	46 (30)
Stadium IV	127 (56)	113 (50)	99 (61)	74 (48)
Initiale Diagnose eines kutanen ALCL bei sALCL-Patienten, n (%)	13 (6)	4 (2)	13 (8)	4 (3)
Zeit von kutaner ALCL- bis sALCL-Diagnose (Monate), n	11	4	11	4
MW (SD)	16,0 (20,60)	9,8 (12,77)	16,0 (20,60)	9,8 (12,77)
Median	4,8	4,7	4,8	4,7
Baseline IPI Score, n (%)				
0	8 (4)	16 (7)	7 (4)	14 (9)
1	45 (20)	32 (14)	34 (21)	18 (12)
2	74 (33)	78 (35)	58 (36)	60 (39)
3	66 (29)	66 (29)	37 (23)	40 (26)
4	29 (13)	25 (11)	22 (14)	16 (10)
5	4 (2)	9 (4)	4 (2)	6 (4)
Serum LDH, n (%)				
≤1 oberer Normwert	113 (50)	97 (43)	87 (54)	72 (47)
>1 oberer Normwert	113 (50)	129 (57)	75 (46)	82 (53)

Studie ECHELON-2	Gesamt-Studienpopulation (ITT)		Zulassungskonforme Population (sALCL)	
	BV+CHP N = 226 ^a	CHOP N = 226 ^a	BV+CHP N = 162 ^a	CHOP N = 154 ^a
Extranodale Beteiligung, n (%)				
≤1 Bereich	142 (63)	146 (65)	94 (58)	85 (62)
>1 Bereich	84 (37)	80 (35)	68 (42)	59 (38)
HTLV-1-Status, n (%)				
Positiv	5 (2)	4 (2)	1 (<1)	0
Negativ	216 (96)	219 (97)	158 (98)	153 (99)
Zu Baseline geplante Zyklenzahl, n (%)				
6	185 (82)	182 (81)	134 (83)	120 (78)
8	41 (18)	44 (19)	28 (17)	34 (22)
Geplante SCT nach der Studienbehandlung, n (%)				
Ja	89 (39)	81 (36)	57 (35)	49 (32)
Nein	136 (60)	144 (64)	106 (65)	104 (68)
Unbekannt	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
Baseline KnM-Biopsie- Lymphombeteiligung, n (%)				
Ja	30 (13)	34 (15)	15 (9)	13 (8)
Nein	196 (87)	192 (85)	147 (91)	141 (92)
CD30+ Zellen gemäß zentraler Beurteilung				
n	222	220	159	148
Mittelwert (SD)	81,1 (28,4)	77,6 (30,6)	94,7 (11,02)	92,8 (14,35)
Median	95,0	90,0	100,0	100,0
^a Bei Abweichungen von der Gesamtpatientenzahl „N“ wird die Zahl der auswertbaren Patienten „N“ in der jeweiligen Zeile separat angegeben AITL: Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom; ALK: Anaplastische Lymphomkinase; ATLL: Adulte T-Zell Leukämie/Lymphom; BV+CHP: Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®), Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin; Prednison;; EATL: Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom; HSTL: Hepatosplenisches T-Zell-Lymphom; HTLV-1: Humanes T-lymphotropes Virus 1; ITT: Intention to treat; KnM: Knochenmark; MW: Mittelwert; sALCL: Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom; SCT: Stammzelltransplantation; SD: Standardabweichung Quellen: CSR ECHELON-2, Tabelle 14.1.3.2; Zusatzanalysen, Tabelle 35.1.2.2.2B (15, 16, 33)				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt

wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Die randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde Doppel-Dummy-Parallelgruppen-Studie ECHELON-2 verglich bei behandlungsnaiven erwachsenen Patienten mit CD30+ peripherem T-Zell-Lymphom die Erstlinienbehandlung mit Brentuximab Vedotin plus CHP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison) mit der Kombinations-Chemotherapie CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) (Tabelle 4-10) (1). Die Patienten der Interventionsgruppe erhielten an Tag 1 der 6-8 dreiwöchigen Zyklen Brentuximab Vedotin (1,8 mg/kg i.v.), Cyclophosphamid (750 mg/m² i.v.), Doxorubicin (50 mg/m² i.v.) plus Placebo (für Vincristin). Zusätzlich nahmen sie an den Tagen 1-5 eines jeden Zyklus 100 mg Prednison oral ein. Die Brentuximab Vedotin-Infusion wurde innerhalb von einer Stunde nach Beendigung der CHP-Gabe begonnen (Tabelle 4-11). Die Patienten der Kontrollgruppe erhielten 6-8 dreiwöchige Zyklen CHOP. Jeweils am Zyklustag 1 wurden ihnen Placebo (für Brentuximab Vedotin), Cyclophosphamid (750 mg/m² i.v.), Doxorubicin (50 mg/m² i.v.) sowie Vincristin (1,4 mg/m² i.v.)¹⁷ verabreicht. Zusätzlich nahmen die Kontrollpatienten an den Tagen 1-5 eines jeden Zyklus 100 mg Prednison oral ein.

Studienendpunkte

Primärer Endpunkt der Studie ECHELON-2 war das progressionsfreie Überleben (PFS) gemäß IRF entsprechend der revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome (Tabelle 4-10) (6, 7). Das PFS setzt sich vorliegend aus den Komponenten Progression, Tod jeder Ursache oder Erhalt einer antineoplastischen Folgetherapie zur Behandlung einer Lymphom-Resterkrankung (was immer zuerst auftritt) zusammen. Lag keine Lymphom-Resterkrankung vor, wurden eine konsolidierende Radiotherapie nach der Studienbehandlung sowie eine Chemotherapie zur Mobilisierung peripherer Stammzellen oder eine konsolidierende autologe/allogene Stammzelltherapie nicht als Krankheitsprogression oder antineoplastische Folgetherapie eingestuft und damit auch nicht als PFS-Ereignis gewertet.

Geplante sekundäre Endpunkte waren das PFS per IRF für die Subgruppe der sALCL-Patienten, die vollständige Remissionsrate (CR) per IRF nach Abschluss der Studienbehandlung, das Gesamtüberleben (OS) und die objektive Ansprechrate (ORR) per IRF nach Abschluss der Studienbehandlung sowie Typ, Inzidenz, Schweregrad, Schwerwiegenheit von UE inkl. Zusammenhang mit der Studienmedikation sowie Laboranomalien (6). Weitere Endpunkte waren die Inzidenz antitherapeutischer Antikörper (ATA) gegen Brentuximab Vedotin, die Inanspruchnahme medizinischer Ressourcen und die Lebensqualität/Symptomatik

¹⁷ Die Vincristin-Dosis wurde bei 2 mg gekappt.

gemessen mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Core Quality of Life Fragebogen (QLQ-C30) und dem Fragebogen European Quality of Life 5-Dimensional (EQ-5D).

Zulassungsrelevante Population (Zielpopulation)

In die Studie ECHELON-2 konnten nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit folgenden CD30+ PTCL eingeschlossen werden:

- ALK-positives sALCL mit IPI Score ≥ 2
- ALK-negatives sALCL
- PTCL-NOS
- Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom (AITL)
- Adulte T-Zell Leukämie/Lymphom (ATLL; nur HTLV-1-positive, akute und Lymphom-Typen)
- Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom (EATL)
- Hepatosplenisches T-Zell-Lymphom (HSTL)

In die Studie ECHELON-2 wurden mehr PTCL-Subtypen eingeschlossen als die Zulassung für die neue Indikation von Brentuximab Vedotin umfasst, die sich ausschließlich auf erwachsene Patienten mit sALCL bezieht (8). Studienergebnisse von Studien mit Patientinnen und Patienten mit einem außerhalb der Zulassung liegenden Subtyp einer Erkrankung sind jedoch gemäß IQWiG-Methodik und Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in der Regel nicht für die Nutzenbewertung anwendbar (9, 10). Deshalb wurden post hoc Analysen in der zulassungsrelevanten sALCL-Population der Studie ECHELON-2 durchgeführt und im Rahmen dieser Nutzenbewertung präsentiert.

Demographische Charakteristika

Die demographischen Charakteristika waren sowohl in den beiden Behandlungsarmen der Gesamt-Studienpopulation als auch in den Behandlungsarmen der zulassungsrelevanten sALCL-Population jeweils vergleichbar (Tabelle 4-12).

Studienpopulation

Das mittlere Alter der Studienpopulation betrug 55,3 Jahre (Median: 58,0 Jahre) im BV+CHP-Arm versus 54,8 Jahre (Median: 58,0 Jahre) im CHOP-Arm. Mehr als zwei Drittel der Studienteilnehmer waren jünger als 65 Jahre alt (BV+CHP: 69 %; CHP: 69 %). Jeweils 31 % der Studienteilnehmer beider Behandlungsgruppen waren 65 Jahre und älter.

Die Studienpopulation war mehrheitlich männlich (BV+CHP: 59 %; CHOP: 67 %). Ethnisch gesehen waren die meisten Patienten weiß (BV+CHP: 62 %; CHOP: 63 %). 20 % (BV+CHP) bzw. 24 % (CHOP) der Patienten waren asiatisch, 5 % bzw. 3 % waren schwarz. Die meisten Patienten kamen aus der Region Europa (BV+CHP: 43 %; CHOP: 46 %). Aus Nordamerika stammten 32 % (BV+CHP) bzw. 27 % der Patienten (CHOP).

Die Körpergröße betrug im Mittel 168,7 cm (BV+CHP; Median: 168,3 cm) bzw. 169,9 cm (CHOP; Median: 170,0 cm). Das mittlere Körpergewicht betrug 74,2 kg (BV+CHP; Median: 71,5 kg) bzw. 74,7 kg (CHOP; Median: 72,0 kg). Der Body Mass Index (BMI) betrug im Mittel 25,9 kg/m² (BV+CHP; Median: 24,9 kg/m²) bzw. 25,7 kg/m² (CHOP; Median: 24,8 kg/m²).

Jeweils 67 % der Patienten beider Behandlungsgruppen hatten einen normalen EKG-Befund. Klinisch signifikante anormale EKG-Befunde wurden bei 2 Patienten der BV+CHP- und einem Patienten der CHOP-Gruppe beobachtet. Einen ECOG-Performancestatus von 0 hatten 37 % der BV+CHP- und 41 % der CHOP-Patienten. Bei 40 % bzw. 38 % betrug der ECOG-Status 1 und bei 23 % bzw. 21 % erreichte er 2. Die mittlere linksventrikuläre Ejektionsfraktion betrug in beiden Behandlungsgruppen 64,0.

Zulassungsrelevante Population (sALCL)

Die zulassungsrelevante Population der Patienten mit sALCL entsprechend der lokalen Diagnose umfasst 316 Patienten, wovon 162 Patienten zu Brentuximab Vedotin plus CHP und 154 Patienten zu CHOP randomisiert worden waren. Die Festlegung der Diagnose gemäß lokalem ärztlichem Befund entspricht der Versorgungsrealität. Deshalb, und um Verzögerungen des Therapiebeginns zu vermeiden, wurde diese Population als Grundlage für die Auswertung der ECHELON-2-Studie ausgewählt.

Davon wurde lediglich bei der Analyse des prädefinierten sekundären Endpunktes PFS per IRF bei Patienten mit sALCL abgewichen. Dieser Endpunkt wurde zusätzlich in der Population der Patienten mit sALCL entsprechend der zentralen Diagnose analysiert. Die zentrale sALCL-Population umfasst 314 Patienten, wovon 163 Patienten zu Brentuximab Vedotin plus CHP und 151 Patienten zu CHOP randomisiert worden waren.

Das mittlere Alter der zulassungsrelevanten sALCL-Population betrug 52,5 Jahre (Median: 55,0 Jahre) im BV+CHP-Arm versus 51,5 Jahre (Median: 54,0 Jahre) im CHOP-Arm. Mehr als drei Viertel der sALCL-Patienten waren jünger als 65 Jahre (BV+CHP: 77 %; CHOP: 77 %). Jeweils 23 % der sALCL-Population beider Behandlungsgruppen waren 65 Jahre und älter.

Die sALCL-Patienten waren mehrheitlich männlich (BV+CHP: 59 %; CHOP: 71 %). Ethnisch gesehen waren die meisten Patienten weiß (BV+CHP: 62 %; CHOP: 62 %). 17 % (BV+CHP) bzw. 23 % (CHOP) der Patienten waren asiatisch, 5 % bzw. 4 % waren schwarz. Die meisten Patienten kamen aus der Region Europa (BV+CHP: 47 %; CHOP: 46 %). Darunter waren 14 (9 %) bzw. 11 (7 %) aus Deutschland. Aus Nordamerika stammten 30 % (BV+CHP) bzw. 27 % der Patienten (CHOP).

Die Körpergröße betrug im Mittel 169,4 cm (BV+CHP; Median: 169,0 cm) bzw. 170,7 cm (CHOP; Median: 170,0 cm). Das mittlere Körpergewicht betrug 75,4 kg (BV+CHP; Median: 73,0 kg) bzw. 75,5 kg (CHOP; Median: 72,6 kg). Der Body Mass Index (BMI) betrug im Mittel 26,1 kg/m² (BV+CHP; Median: 25,0 kg/m²) bzw. 25,7 kg/m² (CHOP; Median: 25,0 kg/m²).

Jeweils 69 % bzw. 64 % (BV+CHP- bzw. CHOP-Gruppe) der Patienten hatten einen normalen EKG-Befund. Klinisch signifikante anormale EKG-Befunde wurden bei einem Patienten der

BV+CHP-Gruppe und einem Patienten der CHOP-Gruppe beobachtet. Einen ECOG-Performancestatus von 0 hatten 36 % der BV+CHP-Patienten und 34 % der CHOP-Patienten. Bei 38 % bzw. 40 % betrug der ECOG-Status 1 und bei 25 % bzw. 26 % erreichte er 2. Die mittlere linksventrikuläre Ejektionsfraktion betrug 63,6 (BV-CHP-Gruppe) bzw. 64,0 (CHOP-Gruppe).

Krankheitsspezifische Charakteristika

Die krankheitsspezifischen Ausgangscharakteristika waren sowohl in der Gesamt-Studienpopulation als auch in der zulassungsrelevanten Population in beiden Behandlungsarmen der Studie ECHELON-2 vergleichbar (Tabelle 4-13).

Gesamt-Studienpopulation

Das sALCL war in beiden Behandlungsgruppen der Studie ECHELON-2 der häufigste PTCL-Subtyp (BV+CHP: 72 %; CHOP: 68 %). Dies steht in unmittelbarem Zusammenhang mit den Auflagen der EMA im Rahmen der Pharmakovigilanz-Aktivitäten nach Zulassung von Brentuximab Vedotin bei rezidiviertem oder refraktärem sALCL. Die EMA forderte hierbei einen Anteil von 75 % ± 5 % an sALCL-Patienten (34). In beiden Studienarmen hatten jeweils 22 % der Patienten ein ALK+ sALCL. Das ALK- sALCL war in der BV+CHP-Gruppe geringfügig häufiger als in der CHOP-Gruppe (50 % vs. 46 %). Ein PTCL-NOS hatten 13 % der BV+CHP- und 19 % der CHOP-Patienten, ein AITL 13 % bzw. 11 %. Patienten mit ATLL (n=7) oder EATL (n=3) wurden nur in geringer Zahl in die Studie eingeschlossen, Patienten mit HSTL wurden nicht eingeschlossen.

In beiden Behandlungsgruppen war seit der initialen Diagnose des PTCL im Mittel etwas mehr als ein Monat vergangen (BV+CHP: 1,1 Monate; CHOP: 1,1 Monate). Im Median lag die initiale Diagnose 0,8 Monate (BV+CHP) bzw. 0,9 Monate (CHOP) zurück.

56 % (BV+CHP) bzw. 50 % (CHOP) der Patienten der Gesamtstudienpopulation wiesen bei Stellung der initialen Diagnose ein Stadium IV auf. Im Stadium III waren 25 % bzw. 30 %, im Stadium II 13 % bzw. 16 % und im Stadium I 5 % bzw. 4 %. Bei 6 % (BV+CHP) bzw. 2 % (CHOP) wurde initial ein kutanes ALCL diagnostiziert. Bis zum Übergang in ein sALCL hatte es im Mittel 16,0 Monate (BV+CHP; Median: 4,8 Monate) bzw. 9,8 Monate (CHOP; Median: 4,7 Monate) gedauert.

Ein Baseline IPI-Score von 0 war selten (BV+CHP: 4 %; CHOP: 7 %). Auch ein Score von 1 lag lediglich bei 20 % bzw. 14 % der Patienten vor. Am häufigsten hatten die Patienten beider Gruppen eine IPI-Score von 2 (BV+CHP: 33 %; CHOP: 35 %). Einen IPI-Score von 3 hatten in den Behandlungsgruppen jeweils 29 % der Patienten, einen IPI-Score von 4 gab es bei 13 % bzw. 11 % und einen IPI-Score von 5 hatten 2 % bzw. 4 % der Patienten.

Der Serum LDH-Wert lag bei 50 % der BV+CHP-Patienten und bei 57 % der CHOP-Patienten über dem oberen Normwert. Extranodale Beteiligungen in mehr als einem Bereich wiesen 37 % bzw. 35 % der Patienten auf. Einen positiven HTLV-1-Status hatten lediglich 9 Patienten (BV+CHP: 5; CHOP: 4).

Zu Baseline wurde im BV+CHP-Arm bei 82 % der Patienten eine Behandlung mit 6 Zyklen geplant, 18 % der Patienten sollten 8 Zyklen erhalten. In der CHOP-Gruppe wurden bei 81 % der Patienten 6 Zyklen und bei 19 % der Patienten 8 Zyklen geplant. Eine SCT nach der Studienbehandlung war bei 39 % der Patienten der BV+CHP-Gruppe und bei 36 % der CHOP-Patienten geplant. Bioptisch wurde zu Studienbeginn eine Beteiligung des Knochenmarks bei 13 % der BV+CHP-Patienten und bei 15 % der CHOP-Patienten nachgewiesen.

Die mittlere Rate CD30-positiver Zellen betrug gemäß zentraler Beurteilung 81,1 % (BV+CHP; Median: 95,0 %) bzw. 77,6 % (CHOP; Median: 90,0 %). Bei ausschließlicher Betrachtung der Patienten mit Non-sALCL betrug die mittlere Rate CD30-positiver Zellen gemäß zentraler Beurteilung 46,9 % (BV+CHP; Median: 40,0 %) bzw. 46,4 % (CHOP; Median: 40,0 %).

Zulassungsrelevante Population

Ein ALK+ sALCL hatten 49 (30 %) Patienten der BV+CHP-Gruppe und 49 (32 %) Patienten der CHOP-Gruppe. ALK-negative sALCL lagen bei 113 (70 %) Patienten der BV+CHP-Gruppe und 105 (68 %) Patienten der CHOP-Gruppe vor.

In beiden Behandlungsgruppen war seit der initialen Diagnose des sALCL im Mittel etwas mehr als ein Monat vergangen (BV+CHP: 1,0 Monate; CHOP: 1,1 Monate). Im Median lag die initiale Diagnose 0,8 Monate (BV+CHP) bzw. 0,9 Monate (CHOP) zurück.

61 % (BV+CHP) bzw. 48 % (CHOP) der Patienten wiesen bei Stellung der initialen Diagnose ein Stadium IV auf. Im Stadium III waren 18 % bzw. 30 %, im Stadium II 14 % bzw. 18 % und im Stadium I 7 % bzw. 5 %. Bei 8 % (BV+CHP) bzw. 3 % (CHOP) wurde initial ein kutanes ALCL diagnostiziert. Bis zum Übergang in ein sALCL hatte es im Mittel 16,0 Monate (BV+CHP; Median: 4,8 Monate) bzw. 9,8 Monate (CHOP; Median: 4,7 Monate) gedauert.

Ein Baseline IPI-Score von 0 war selten (BV+CHP: 4 %; CHOP: 9 %). Auch ein Score von 1 lag lediglich bei 21 % bzw. 12 % der Patienten vor. Am häufigsten hatten die Patienten beider Gruppen eine IPI-Score von 2 (BV+CHP: 36 %; CHOP: 39 %). Einen IPI-Score von 3 hatten 23 % bzw. 26 % der Patienten, einen IPI-Score von 4 gab es bei 14 % bzw. 10 % und einen IPI-Score von 5 hatten 2 % bzw. 4 % der Patienten.

Der Serum LDH-Wert lag bei 54 % der BV+CHP-Patienten und bei 47 % der CHOP-Patienten über dem oberen Normwert. Extranodale Beteiligungen in mehr als einem Bereich wiesen 42 % bzw. 38 % der Patienten auf. Einen positiven HTLV-1-Status hatte lediglich 1 Patient der BV+CHP-Gruppe (CHOP: 0).

Zu Baseline wurde im BV+CHP-Arm bei 83 % der Patienten eine Behandlung mit 6 Zyklen geplant, 17 % der Patienten sollten 8 Zyklen erhalten. In der CHOP-Gruppe wurden bei 78 % der Patienten 6 Zyklen und bei 22 % der Patienten 8 Zyklen geplant. Eine SCT nach Abschluss der Studienbehandlung war bei 35 % der Patienten der BV+CHP-Gruppe und bei 32 % der CHOP-Patienten geplant. Bioptisch zeigte sich zu Studienbeginn bei 9 % der BV+CHP-Patienten und bei 8 % der CHOP-Patienten eine Beteiligung des Knochenmarks.

Die mittlere Rate CD30-positiver Zellen betrug gemäß zentraler Beurteilung 93,0 % (BV+CHP; Median: 100,0 %) bzw. 92,9 % (CHOP; Median: 100,0 %).

Behandlung

Tabelle 4-14: Verabreichte Behandlungszyklen in der zulassungsrelevanten Population (sALCL)

ECHELON-2 Patienten mit sALCL Applizierte Zyklen pro Patient	Brentuximab Vedotin plus CHP N=160	Kontrolltherapie (CHOP) N=154
Alle Patienten		
<6 Zyklen, n (%)	13 (8)	34 (22)
6 Zyklen, n (%)	112 (70)	87 (56)
7 Zyklen, n (%)	2 (1)	0
8 Zyklen, n (%)	33 (21)	33 (21)
Patienten aus europäischen Zentren, N	76 (48)	71 (46)
<6 Zyklen, n (%)	6 (8)	20 (28)
6 Zyklen, n (%)	48 (63)	36 (51)
7 Zyklen, n (%)	2 (3)	0
8 Zyklen, n (%)	20 (26)	15 (21)
Patienten aus deutschen Zentren, N	14 (9)	11 (7)
<6 Zyklen, n (%)	0	2 (18)
6 Zyklen, n (%)	12 (86)	6 (55)
7 Zyklen, n (%)	0	0
8 Zyklen, n (%)	2 (14)	3 (27)
CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison		
Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle t35.1.2.2.3 (15)		

Die überwiegende Zahl der Patienten der sALCL-Population erhielt sechs Behandlungszyklen (BV plus CHP: 70 %; CHOP: 56 %). Acht Behandlungszyklen wurden 33 (21 %) BV plus CHP-Patienten und 33 (21 %) CHOP-Patienten verabreicht. 13 (8 %) BV plus CHP-Patienten und 34 (22 %) CHOP-Patienten wurden weniger als sechs Behandlungszyklen verabreicht.

Die Zahl der verabreichten Behandlungszyklen war in der Gesamtpopulation, den europäischen Zentren und deutschen Zentren vergleichbar. Sowohl in der Gesamtpopulation als auch in europäischen und deutschen Zentren erhielt ein Großteil der Patienten 6 Behandlungszyklen. Im CHOP-Arm war der Anteil der Patienten, die keine vollständige Behandlung über mindestens 6 Zyklen erhalten konnten, wesentlich größer als in der Brentuximab Vedotin plus CHP Gruppe.

Beobachtungsdauer

Die mediane Beobachtungsdauer ab der Randomisierung bis zum primären Datenschnitt am 15.08.2018 betrug für den primären Endpunkt (PFS) 35,88 Monate in der BV+CHP-Gruppe, verglichen mit 37,49 Monaten in der CHOP-Gruppe (Tabelle 4-24). Für das Gesamtüberleben wird eine mediane Beobachtungsdauer von 38,54 Monaten (BV+CHP-Gruppe) im Vergleich zu 41,00 Monaten (CHOP-Gruppe) berichtet (Tabelle 4-20). Die PFS-Beobachtungsdauer war ereignisgesteuert (238 PFS-Ereignisse in der Gesamtstudienpopulation), jedoch sollte für den primären Datenschnitt maximal bis August 2018 nachbeobachtet werden. Dieses Vorgehen wurde wie geplant durchgeführt.

Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurden weitere Wirksamkeitsanalysen von der EMA angefordert. Der Datenschnitt für die angeforderten Endpunkte erfolgte am 25.09.2019. Die mediane Beobachtungsdauer betrug in diesen Analysen für den Endpunkt PFS 38,24 Monate (BV+CHP) bzw. 44,32 (CHOP) (Tabelle 4-26) und für den Endpunkt Gesamtüberleben 48,76 Monate (BV+CHP) bzw. 49,61 Monate (CHOP) (Tabelle 4-20).

Da Patienten mit einer Progression auch nach der primären Analyse weiter in Bezug auf u.a. das Überleben nachbeobachtet wurden (alle 6 Monate, mindestens telefonisch), ergibt sich eine längere mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben im Vergleich zum PFS.

Die Sicherheitsendpunkte (unerwünschte Ereignisse) wurden in der Sicherheitspopulation ab dem Tag der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Behandlungsende (EoT oder Tag 30 nach letzter Dosis, was immer später kam) berichtet (Behandlungsdauer). Die mittlere Behandlungsdauer betrug im BV+CHP-Arm 20,34 Wochen (Median: 19,71 Wochen) und im CHOP-Arm 18,78 Wochen (Median: 19,43 Wochen).

Datenschnitte

Der Datenschnitt für die finale Datenanalyse war nach 238 PFS-Ereignissen in der Gesamtpopulation der Studie ECHELON-2 geplant, spätestens jedoch im August 2018 (6). Die finale Analyse fand wie geplant statt (16).

Zusätzlich war nach Abschluss der Studienbehandlung (EoT) von 50 % der Patienten eine Interim-Analyse für Vergeblichkeit (futility analysis) geplant (6). Diese Analyse basierte auf Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten mit einem Fokus auf der CR-Rate gemäß IRF.

Die Interim-Futility-Analyse wurde am 31. Mai 2015 durchgeführt (16). Zu diesem Zeitpunkt hatten 201 Patienten die randomisierte Studienbehandlung abgeschlossen. Zusätzlich lagen Sicherheitsdaten für die ersten 293 in die Studie eingeschlossenen Patienten vor. Die Verblindung von Sponsor, Prüfarzten, Patienten und IRF in Bezug auf die Behandlungszuordnung wurde aufrechterhalten. Nach der Analyse empfahl das IDMC dem Sponsor, die Studie wie geplant fortzusetzen.

Auf Anforderung der Zulassungsbehörde EMA erfolgte am 25.09.2019 ein zusätzlicher Datenschnitt mit dem Ziel aktualisierte Analysen zum Gesamtüberleben und zum

progressionsfreien Überleben (PFS) zu erstellen. Die PFS-Analysen erfolgten auf Basis der Beurteilung durch die Prüfarzte, da die Tätigkeit des IRF mit der Durchführung der primären PFS-Analyse endete. Zusätzliche Analysen zur Sicherheit und zum Ansprechen erfolgten auf der Basis des neuen Datenschnitts nicht, da die Analysen für diese Endpunkte bereits zuvor final waren. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die primären Analysen hatten bereits alle Patienten EoT, den Zeitpunkt für die Beurteilung des Ansprechens und für die Beendigung der Sicherheitsdokumentation, erreicht.

Im Rahmen des Zulassungsverfahrens bei der EMA wurden zusätzliche Wirksamkeitsanalysen zu den Endpunkten OS und PFS, getrennt für sALCL und Non-sALCL-Patienten, angefordert. Ereignisse, die im Rahmen der Nachbeobachtung bis zum September 2019 aufgetreten sind, wurden dafür berücksichtigt. Ergebnisse zu Endpunkten, zu denen Analysen für die ITT-Population vorliegen und bei denen ein Erkenntnisgewinn gegenüber dem primären, prä-spezifizierten Datenschnitt möglich scheint, werden im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt. Endpunkte, deren Erhebung zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts abgeschlossen oder weitgehend abgeschlossen war, wurden nicht erneut ausgewertet (z.B. Ansprechensendpunkte, Sicherheitsendpunkte).

Daraus folgt, dass für die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Rezidive, ereignisfreies Überleben und nachhaltige CR Ergebnisse zu zwei Datenschnitten präsentiert werden. Zusätzlich werden die eventuellen Auswirkungen der aktualisierten Ergebnisse auf die Ableitungen des Zusatznutzens diskutiert.

Die Endpunkte Ansprechen, Zeit bis zur vollständigen Rückbildung der B-Symptomatik und unerwünschte Ereignisse wurden für den Datenschnitt vom 25.09.2019 nicht erneut analysiert, da die Ergebnisse bereits zum Datenschnitt vom 15.08.2018 final waren. Patientenberichtete Endpunkte wie Symptomskalen (EORTC QLQ-C30), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), FACT/GOG-NTX Neurotoxizitätssubskala sowie die Kategorie Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionsskalen) wurden für den Datenschnitt vom 25.09.2019 nicht ausgewertet und können deshalb für diesen Zeitpunkt ebenfalls nicht dargestellt werden.

Eine weitere Analyse des Gesamtüberlebens ist etwa 2 Jahre nach dem Datenschnitt für die primäre Analyse geplant. Die Kaplan-Meier-Kurven der vorliegenden Datenschnitte zeigen jedoch bereits jetzt, dass sich insbesondere im Interventionsarm ein Plateau bildet und nur noch sehr wenige Patienten versterben. Aus diesem Grund ist trotz der begrenzten Fallzahlen nicht von einer unreifen Datenlage in Bezug auf das Gesamtüberleben auszugehen. Zudem zeigt die Literatur, dass die Überlebensraten von Patienten mit sALCL nach etwa 3 Jahren ein Plateau erreichen (35). Eine valide Bewertung des Vorteils von Brentuximab Vedotin hinsichtlich des Gesamtüberlebens ist mit den vorliegenden Ergebnissen mit einer Nachbeobachtungszeit von mehreren Jahren möglich und auch sachgerecht.

Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie ECHELON-2 auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der ECHELON-2-Studie lassen sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Die aktiv kontrollierte, doppelblinde, Doppel-Dummy-Studie ECHELON-2

verglichen Brentuximab Vedotin in Kombination mit CHP (BV+CHP) mit CHOP, einer etablierten Erstlinienbehandlung von sALCL. Sowohl in deutschen als auch in internationalen Leitlinien hat die Kombinationschemotherapie CHOP einen hohen Stellenwert und stellt einen Standard in der Behandlung des PTCL dar. Die deutsche Onkopedia-Leitlinie und auch die Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (ESMO) empfehlen für Patienten mit sALCL das Chemotherapieschema CHOP oder verwandte Schemata wie z.B. CHOEP (CHOP plus Etoposid) (20, 21). Dementsprechend legte auch der G-BA im Beratungsgespräch vom 7. Februar 2019 CHOP oder CHOEP als gleichermaßen zweckmäßige Therapien und somit als geeignete Studienkomparatoren im vorliegenden Anwendungsgebiet (bisherig unbehandelte erwachsene Patienten mit sALCL) fest (11).

In der Studie ECHELON-2 wurde Brentuximab Vedotin in Kombination mit CHP folglich mit einer etablierten Chemotherapie (CHOP) für die Behandlung nodaler PTCL verglichen, die in der deutschen Versorgungsrealität eine bedeutende Rolle spielt. Hinzu kommt, dass die Studienpatienten in allen teilnehmenden Studienzentren leitliniengerecht, auf der Basis hoher, mit Deutschland vergleichbarer medizinischer Standards behandelt wurden. Dabei stammte ein beträchtlicher Anteil der Studienpatienten aus Europa (201 Patienten, 44 %). Ferner erfolgte die Dosierung und Anwendung der Arzneimittel konform der für Deutschland jeweils maßgeblichen Fachinformationen. Auch hinsichtlich der demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika liegen keine relevanten Diskrepanzen zwischen den Studienpatienten der ECHELON-2 Studie und den Angaben beispielsweise in Leitlinien vor. Charakteristika mit potenzieller prognostischer Relevanz sind, maßgeblich durch die randomisierte Gruppeneinteilung, in den Studienarmen hinreichend gleichmäßig verteilt. Die Ergebnisse der Studie ECHELON-2 können deshalb vollumfänglich und ohne Einschränkung auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ECHELON-2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ECHELON-2 war eine aktiv kontrollierte, randomisierte, doppelblinde Doppel-Dummy Parallelgruppenstudie. Die Randomisierung wurde zentral durchgeführt. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt und die Gruppenzuteilung war verdeckt. Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Das doppelblinde Studiendesign wurde mit einer Doppel-Dummy-Technik realisiert. Die Patienten der BV+CHP-Gruppe erhielten zusätzlich ein Placebo anstelle von Vincristin, während in der CHOP-Gruppe zusätzlich ein Placebo anstelle von Brentuximab Vedotin verabreicht wurde.

Das Ansprechen auf die Therapie und der Krankheitsstatus wurden von einem für die Behandlungsallokation verblindeten unabhängigen Prüfkomitee (IRF) entsprechend den revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome beurteilt (7). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es ergaben sich keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotential der Studie ECHELON-2 auf Studienebene als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt/ Studie	ECHELON-2
Mortalität	
– Gesamtüberleben (OS)	ja
Morbidität	
– Progressionsfreies Überleben (PFS)	ja
– Ansprechen <ul style="list-style-type: none"> ○ Vollständige Remission (CR) ○ Objektive Ansprechrate (ORR) ○ Dauer des Ansprechens (DOR) 	ja
– Autologe Stammzelltransplantation (ASCT)	ja
– Rezidive <ul style="list-style-type: none"> ○ Zeit bis zum Rezidiv ○ Rezidivfreies Überleben (RFS) 	ja
– Ereignisfreies Überleben	ja
– Nachhaltige CR	ja
– Zeit bis zur vollständigen Besserung der B-Symptomatik	ja
– Symptome (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)	ja
– Gesundheitsstatus (EQ-5D VAS)	ja
– FACT/GOG NTX Neurotoxizitäts-Subskala	ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
– EORTC QLQ-C30 (Lebensqualitäts-/Funktionsskalen)	ja
Nebenwirkungen	
– Unerwünschte Ereignisse (UE)	ja
EORTC: Europäische Organisation für die Erforschung und Behandlung von Krebs; EQ-5D: Europäischer Lebensqualitäts-Fragebogen – 5 Dimensionen; QLQ-C30: Lebensqualitätsfragebogen C30; VAS: Visuelle Analogskala	

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach

Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1 Mortalität

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben (OS) – RCT

Tabelle 4-17: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS)

Studie	Operationalisierung
ECHELON-2	<p>Das Gesamtüberleben (OS) war ein sekundärer Endpunkt der Studie ECHELON-2.</p> <p><u>Definition:</u> Das Gesamtüberleben ist als die Zeit von der Randomisierung bis zum Datum des Todes unabhängig von der Ursache definiert. Alle Todesfälle werden während der Behandlungsperiode und der folgenden Nachbeobachtung bis zum Ende der Studie erfasst.</p> <p><u>Zensierung:</u> Patienten ohne dokumentierten Tod wurden zum letzten bekannten Überlebens-Zeitpunkt zensiert.</p> <p><u>Analyse:</u> Das OS wurde in der ITT-Population analysiert (Time to event-Analyse). Der Datenschnitt erfolgte am 15. August 2018. Für diese Nutzenbewertung wurde das Gesamtüberleben post-hoc in der zulassungskonformen Population (sALCL) analysiert. Auf Anforderung der Zulassungsbehörde EMA erfolgte mit Datenschnitt vom 25.09.2019 eine zusätzliche Analyse des Gesamtüberlebens, deren Ergebnisse in diesem Dossier ebenfalls dargestellt werden. Die finale Analyse des Gesamtüberlebens ist etwa 2 Jahre nach Durchführung der primären Analyse geplant.</p> <p>Die Ereignisraten wurden für beide Behandlungsgruppen mittels Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt. Die dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle wurden unter Verwendung der komplementären Log-log-Transformation berechnet. Die Schätzung des Hazard Ratios erfolgte mittels Cox-Regression. Der p-Wert wurde mit einem stratifizierten Log-Rank-Test (Stratifizierungsfaktoren: ALK-positives sALCL: Ja/Nein; IPI Score: 0-1/2-3/4-5) ermittelt.</p>
<p>ALK: Anaplastische Lymphomkinase; sALCL: Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; IPI: Internationaler prognostischer Index; ITT: Intention to treat; OS: Gesamtüberleben</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ECHELON-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Die Erhebung des Endpunktes Gesamtüberlebens erfolgte wie geplant. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus der Studie ECHELON-2

ECHELON-2 Endpunkt Gesamt- überleben	Brentuximab Vedotin plus CHP				Kontrolltherapie (CHOP)				Brentuximab Vedotin plus CHP vs. Kontrolltherapie (CHOP)	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	25. Perzentile Monate	3-Jahresüberleben KM % [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	25. Perzentile Monate	3-Jahresüberleben KM % [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert ^a
Datenschnitt 15.08.2018	162	29 (18)	NE	81,3 [74,0; 86,8]	154	44 (29)	22,97	72,3 [64,3; 78,8]	0,54 [0,34; 0,87]	0,0096
Datenschnitt 25.09.2019	162	34 (21)	NE	80,0 [72,8; 85,5]	154	44 (29)	22,97	72,6 [64,7; 79,1]	0,63 [0,40; 0,99]	0,0433

^a Stratifizierter Log-Rank-Test (Stratifizierungsfaktoren: ALK+ sALCL Ja/Nein; IPI-Score 0-1/2-3/4-5 bei Randomisierung)
Ein Hazard Ratio <1 steht für einen Vorteil des Brentuximab Vedotin plus CHP-Arms.
sALCL: Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom; ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; IPI: Internationaler prognostischer Index; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; NE: nicht erreicht; vs.: versus
Quelle: Zusatzanalysen, Tabellen t35.1.2.3.3, t35.2.2.3.3 (15)

Tabelle 4-20: Beobachtungsdauer, OS-Ereignisse und zensierte Patienten

ECHELON-2	Datenschnitt 15.08.2018		Datenschnitt 25.09.2019	
	Brentuximab Vedotin plus CHP N=162	Kontrolltherapie (CHOP) N=154	Brentuximab Vedotin plus CHP N=162	Kontrolltherapie (CHOP) N=154
Mediane Beobachtungsdauer, Monate [95 %-KI]	38,54 [35,45; 41,89]	41,00 [36,17; 43,96]	48,76 [45,47; 53,39]	49,61 [47,77; 54,14]
Tod jeder Ursache, n (%)	29 (18)	44 (29)	34 (21)	44 (29)
Zensierte Patienten, n (%)	133 (82)	110 (71)	128 (79)	110 (71)
CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben Quelle: Zusatzanalysen, Tabellen t35.1.2.3.3, t35.2.2.3.3 (15)				

Datenschnitt vom 15.08.2018: Die Studie ECHELON-2 zeigte bei einer medianen Beobachtungsdauer von rund 38,5 Monaten in der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und von 41 Monaten in der CHOP-Gruppe eine statistisch signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit für die Behandlung mit Brentuximab Vedotin in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (BV+CHP) im Vergleich zu Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (CHOP). Im BV+CHP-Arm starben 29 (18 %) Patienten im Vergleich zu 44 (29 %) Patienten im CHOP-Arm (Tabelle 4-19). Die Behandlung mit BV+CHP reduzierte die Mortalität im Vergleich zu CHOP um beinahe die Hälfte (Reduktion des relativen Mortalitätsrisikos um 46 %). Die Hazard Ratio betrug 0,54 [95 %-KI: 0,34; 0,87], p=0,0096. Der Median des Gesamtüberlebens wurde in beiden Gruppen nicht erreicht. Die 25. Perzentile des Gesamtüberlebens wurde in der BV+CHP-Gruppe ebenfalls nicht erreicht, in der CHOP-Gruppe betrug sie 22,97 Monate. Das 3-Jahres-Gesamtüberleben betrug 81,3 % (BV+CHP) versus 72,3 % (CHOP).

Datenschnitt vom 25.09.2019: Der zusätzliche, nicht prä-spezifizierte Datenschnitt bestätigte den signifikanten Überlebensvorteil von Brentuximab Vedotin plus CHP gegenüber CHOP bei Patienten mit sALCL. Bei einer medianen Beobachtungsdauer von rund 49 Monaten in der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und von rund 50 Monaten in der CHOP-Gruppe starben im BV+CHP-Arm 34 (21 %)

Patienten im Vergleich zu 44 (29 %) Patienten mit CHOP (Tabelle 4-19). Die Behandlung mit BV+CHP reduzierte die Mortalität im Vergleich zu CHOP um mehr als ein Drittel (Reduktion des relativen Mortalitätsrisikos um 37 %). Die Hazard Ratio betrug 0,63 [95 %-KI: 0,40; 0,99], p=0,0433. Der Median des Gesamtüberlebens wurde in beiden Gruppen nicht erreicht. Die 25. Perzentile des Gesamtüberlebens wurde in der BV+CHP-Gruppe ebenfalls nicht erreicht, in der CHOP-Gruppe betrug sie 22,97 Monate. Das 3-Jahres-Gesamtüberleben betrug 80,0 % (BV+CHP) versus 72,6 % (CHOP).

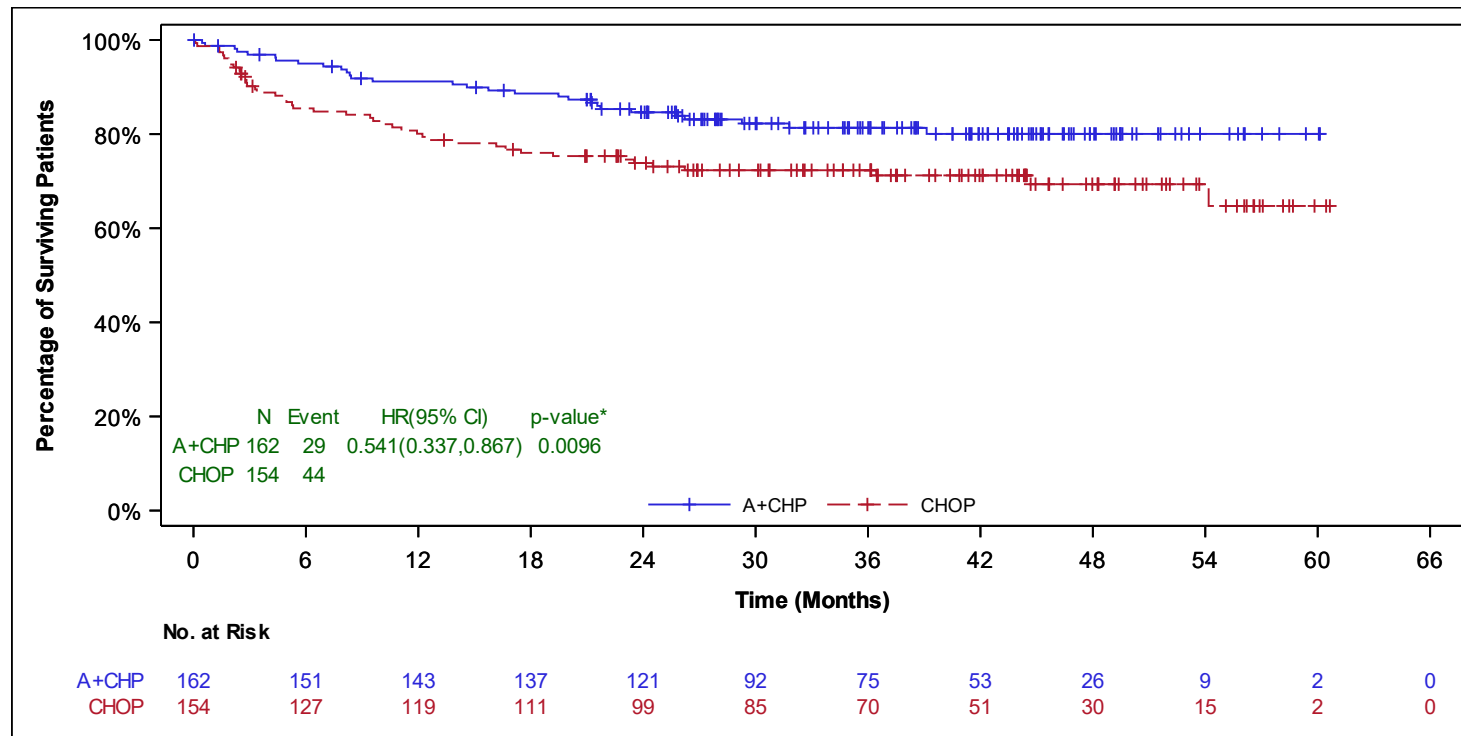


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Darstellung des Gesamtüberlebens von sALCL-Patienten in der Studie ECHELON-2 (Datenschnitt 15.08.2018)

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio

Ein Hazard Ratio <1 steht für einen Vorteil des A+CHP-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.3.3A (15)

Die Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens entsprechend dem Datenschnitt vom 15.08.2018 (Abbildung 2) zeigt ab dem 2. Monat eine Separierung der beiden Studienarme zugunsten von Brentuximab Vedotin plus CHP (BV+CHP) im Vergleich zu CHOP. Mit zunehmender Studiendauer nimmt der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen kontinuierlich zu.

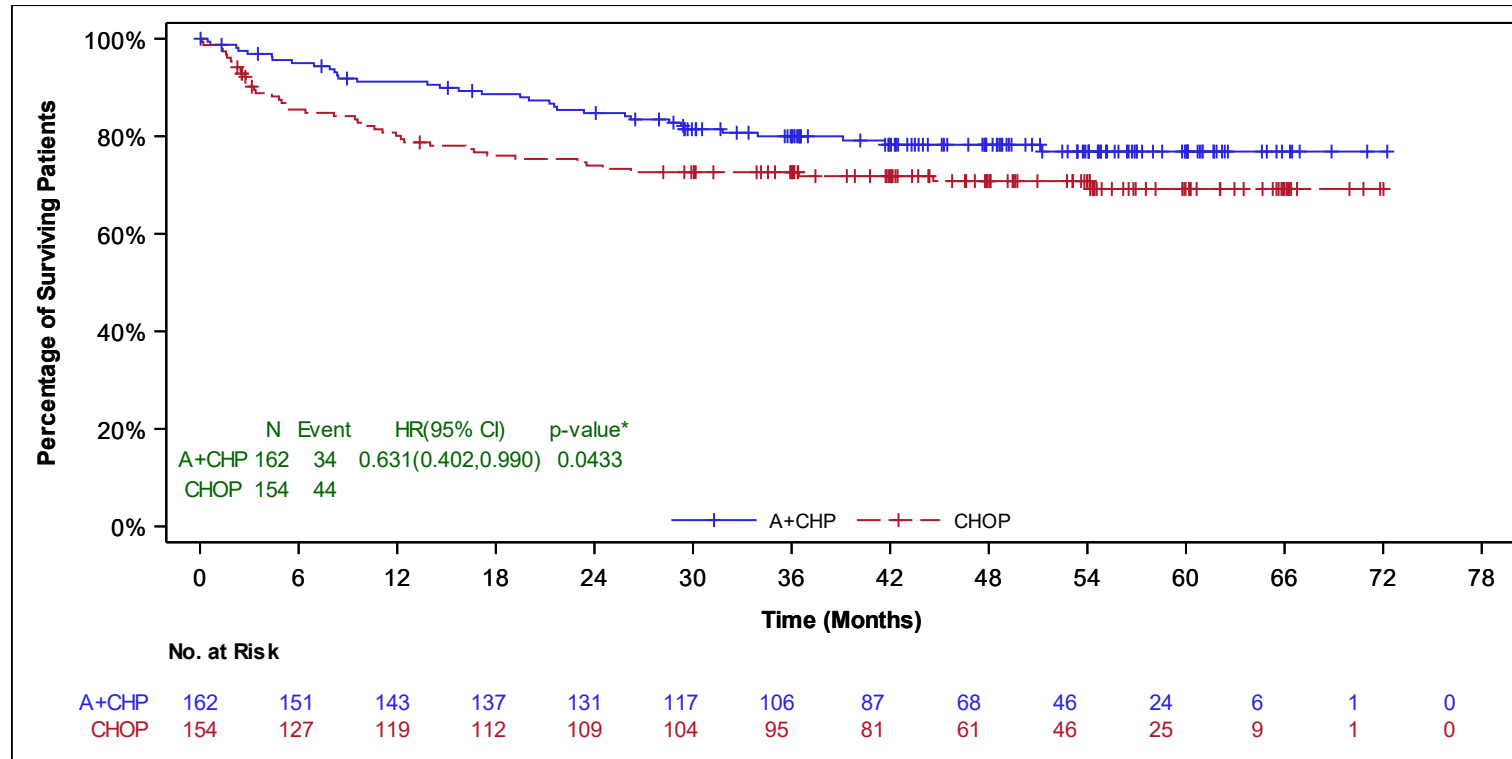


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Darstellung des Gesamtüberlebens von sALCL-Patienten in der Studie ECHELON-2 (Datenschnitt 25.09.2019)

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio

Ein Hazard Ratio <1 steht für einen Vorteil des A+CHP-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.2.2.3.3A (15)

Die Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens entsprechend dem Datenschnitt vom 25.09.2019 (Abbildung 3) zeigt ab dem 2. Monat eine Separierung der beiden Studienarme zugunsten von Brentuximab Vedotin plus CHP (BV+CHP) im Vergleich zu CHOP. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen nimmt bis zum 24. Monat weiter zu.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da in diese Nutzenbewertung nur eine Studie eingeschlossen werden konnte, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Zur Übertragbarkeit der Studie ECHELON-2 insgesamt wird auf den Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

Der Endpunkt Gesamtüberleben lässt sich objektiv und unabhängig vom Versorgungskontext erheben. Baseline- oder Krankheitscharakteristika mit belegter prognostischer Relevanz hinsichtlich des Gesamtüberlebens waren in der ECHELON-2 Studie gleichmäßig auf die Studienarme verteilt. Die Ergebnisse der ECHELON-2-Studie zum Endpunkt Gesamtüberleben lassen sich deshalb ohne jegliche Einschränkung auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

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

4.3.1.3.1.2 Morbidität

4.3.1.3.1.2.1 Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT

Tabelle 4-21: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben (PFS)

Studie	Operationalisierung
ECHELON-2	<p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) gemäß IRF (unabhängiges Prüfkomitee) war der primäre Endpunkt der Studie ECHELON-2.</p> <p><u>Definition:</u> Das PFS war als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Progression, dem Tod jeder Ursache oder dem Erhalt einer antineoplastischen Folgetherapie zur Behandlung einer Lymphom-Resterkrankung (was immer zuerst auftritt) definiert. Die Endpunktkomponente Progression wurde gemäß den revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome nach Cheson et al. (2007) erfasst (7).</p> <p>Der Erhalt einer konsolidierenden Radiotherapie nach der Studienbehandlung sowie einer Chemotherapie zur Mobilisierung peripherer Stammzellen oder einer konsolidierenden autologen/allogenen Stammzelltherapie wurden nicht als PFS-Ereignis gewertet, wenn keine fortschreitende Erkrankung (PD) vorlag.</p> <p><u>Zensierung:</u> Lebende Patienten ohne Dokumentation von Progression/Rezidiv und ohne antineoplastische Folgetherapie wegen Lymphom-Resterkrankung wurden zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Untersuchung zensiert. Patienten mit Bestrahlung nach Behandlung oder Chemotherapie nach Behandlung mit dem Ziel der Mobilisierung peripherer Stammzellen und/oder konsolidierender autologer oder allogener Stammzelltransplantation wurden zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Tumoruntersuchung zensiert. Patienten ohne Baseline und/oder Post-Baseline-Untersuchungen wurden am Tag nach der Randomisierung zensiert.</p> <p><u>Untersuchungen:</u> Die Erhebung des Endpunkts erfolgte durch ein verblindetes unabhängiges Prüfkomitee (IRF) entsprechend den revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome gemäß Cheson et al. 2007 (7). Die erforderlichen CT-Untersuchungen von Brust, Nacken, Abdomen und Becken fanden zu Baseline, am Ende von Zyklus 4 (Tag 15-21), am Ende des letzten geplanten Behandlungszyklus (Tag 15-21) oder zu EoT sowie im Rahmen der dreimonatlichen Nachbeobachtungsuntersuchungen (ab 24 Monate 6-monatlich) statt. Zusätzlich waren PET-Untersuchungen zu Baseline, am Ende von Zyklus 4 (Tag 15-21) und am Ende des letzten geplanten Behandlungszyklus (Tag 15-21) oder zu EoT vorgesehen. Weitere CT- und/oder PET-Untersuchungen konnten bei klinischer Indikation wie z.B. bei vermuteter Krankheitsprogression erfolgen.</p> <p>Knochenmarkbiopsien waren zu Baseline/Screening, nach Zyklus 4 und nach dem letzten Zyklus bzw. EoT gefordert. Patienten mit positivem Baseline-Befund, bei denen ein Ansprechen auf die Behandlung festgestellt wurde, sollten zur Bestätigung des Ansprechens innerhalb von 4 Wochen erneut biopsiert werden. Bei negativem Biopsie-Befund sollte nicht erneut biopsiert werden.</p> <p><u>Analyse:</u> Das PFS wurde in der sALCL-ITT-Population analysiert (Time to event-Analyse, sALCL-Population gemäß lokaler Diagnose). Der Datenschnitt erfolgte am 15. August 2018. Zusätzlich ist das PFS per IRF in der Subgruppe der Patienten mit sALCL gemäß zentraler Diagnose dargestellt, da dies ein präspezifizierter sekundärer Endpunkt der Studie ECHELON-2 war.</p> <p>Auf Anforderung der Zulassungsbehörde EMA erfolgte mit Datenschnitt vom 25.09.2019 eine weitere, aktualisierte Analyse des PFS gemäß Prüfarztbeurteilung (Investigator). Eine IRF-basierte PFS-Analyse war zum Zeitpunkt des neuen Datenschnitts nicht mehr möglich, da die Tätigkeit des IRF mit der Durchführung der primären Analyse endete.</p> <p>Die Ereignisraten wurden für beide Behandlungsgruppen mittels Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt. Die dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle wurden unter Verwendung der komplementären Log-log-Transformation berechnet. Die Schätzung des Hazard Ratios erfolgte mittels Cox-Regression. Der p-Wert wurde mit einem stratifizierten Log-Rank-Test</p>

Studie	Operationalisierung
	(Stratifizierungsfaktoren: ALK-positives sALCL: Ja/Nein; IPI Score: 0-1/2-3/4-5) ermittelt.
	ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CD30: Cluster of Differentiation 30; CT: Computertomographie; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; IRF: Unabhängiges Prüfkomitee; IPI: Internationaler prognostischer Index; ITT: Intention to treat; PET: Positronen-Emissions-Tomographie; PFS: Progressionsfreies Überleben; sALCL: systemisches großzelliges anaplastisches Lymphom

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben (PFS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ECHELON-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie ECHELON-2 war eine doppelblinde, aktiv kontrollierte, randomisierte Doppel-Dummy-Studie. Patienten, behandelnde Ärzte und IRF waren für die Behandlungsallokation des Patienten verblindet. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte wie geplant. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt progressionsfreies Überleben wird deshalb insgesamt als niedrig eingestuft.

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

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben gemäß IRF aus der Studie ECHELON-2 (Datenschnitt 15.08.2018)

ECHELON-2 Endpunkt	Brentuximab Vedotin plus CHP			Kontrolltherapie (CHOP)			Brentuximab Vedotin plus CHP vs. Kontrolltherapie (CHOP)			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median Monate [95 %-KI]	Drei-Jahres-PFS KM % [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median Monate [95 %-KI]	Drei-Jahres-PFS KM % [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert ^a
PFS ^b	162	55 (34)	55,66 [48,20; -]	65,3 [56,8; 72,5]	154	76 (49)	32,03 [12,68; -]	49,2 [40,7; 57,1]	0,58 [0,41; 0,82]	0,0018
PFS ^c	163	56 (34)	55,66 [48,20; -]	65,5 [57,1; 72,7]	151	73 (48)	54,18 [41,46; -]	50,2 [41,6; 58,1]	0,59 [0,42; 0,84]	0,0031

^a Stratifizierter Log-Rank-Test (Stratifizierungsfaktoren: ALK+ sALCL Ja/Nein; IPI-Score 0-1/2-3/4-5 bei Randomisierung)

^b sALCL-Population gemäß lokaler Diagnose

^c sALCL-Population gemäß zentraler Diagnose

Ein Hazard Ratio <1 steht für einen Vorteil des Brentuximab Vedotin plus CHP-Arms.

sALCL: Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom; ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; IPI: Internationaler prognostischer Index; IRF: Unabhängiges Prüfkomitee; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; NE: nicht erreicht; PFS: Progressionsfreies Überleben; vs.: versus

Quelle: Zusatzanalysen Tabelle t35.1.2.3.1; CSR Tabelle 14.2.1.2a (15, 33)

Tabelle 4-24: Beobachtungsdauer, PFS-Ereignisse gemäß IRF und zensierte Patienten

ECHELON-2	Lokale sALCL-Diagnose		Zentrale sALCL-Diagnose	
	Brentuximab Vedotin plus CHP N=162	Kontrolltherapie (CHOP) N=154	Brentuximab Vedotin plus CHP N=163	Kontrolltherapie (CHOP) N=151
Mediane Beobachtungsdauer, Monate [95 %-KI]	35,88 [29,93; 36,24]	37,49 [35,35; 42,05]	35,88 [30,00; 36,63]	36,21 [35,35; 42,05]
PFS-Ereignisse, n (%)	55 (34)	76 (49)	56 (34)	73 (48)
Progression	40 (25)	49 (32)	40 (25)	46 (30)
Tod jeder Ursache	8 (5)	13 (8)	9 (6)	13 (9)
Erhalt einer weiteren Therapie	7 (4)	14 (9)	7 (4)	14 (9)
Zensierte Patienten, n (%)	107 (66)	78 (51)	107 (66)	78 (52)
CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; KI: Konfidenzintervall; IRF: Unabhängiges Prüfkomitee; PFS: Progressionsfreies Überleben Quelle: Zusatzanalysen Tabelle t35.1.2.3.1; CSR Tabelle 14.2.1.2a (15, 33)				

Die Studie ECHELON-2 zeigte bei einer medianen Beobachtungsdauer von rund 36 Monaten (BV+CHP-Gruppe) bzw. 37,5 Monaten (CHOP-Gruppe) eine statistisch signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens bei Behandlung mit Brentuximab Vedotin in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (BV+CHP) im Vergleich zu Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (CHOP). Im BV+CHP-Arm hatten 55 (34 %) Patienten ein PFS-Ereignis im Vergleich zu 76 (49 %) Patienten im CHOP-Arm (Tabelle 4-23). Die Behandlung mit BV+CHP reduzierte das relative Risiko für ein PFS-Ereignis im Vergleich zu CHOP um 42 %. Das Hazard Ratio betrug 0,58 [95 %-KI: 0,41; 0,82], p=0,0018. Der Median betrug in der BV+CHP-Gruppe 55,66 Monate im Vergleich zu 32,03 Monaten in der CHOP-Gruppe. Das 3-Jahres-PFS betrug 65,3 % (BV+CHP) versus 49,2 % (CHOP).

Bei Betrachtung der sALCL-Patienten mit zentraler sALCL-Diagnose ergibt sich ein vergleichbares Bild. Bei einer medianen Beobachtungsdauer von rund 36 Monaten (BV+CHP-Gruppe) bzw. rund 36 Monaten (CHOP-Gruppe) zeigte sich eine statistisch signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens bei Behandlung mit Brentuximab Vedotin in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (BV+CHP) im Vergleich zu Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (CHOP). Im BV+CHP-Arm hatten 56 (34 %) Patienten ein PFS-Ereignis im Vergleich zu 73 (49 %) Patienten im CHOP-Arm (Tabelle 4-23). Die Behandlung mit BV+CHP reduzierte das relative Risiko für ein PFS-Ereignis im Vergleich zu CHOP um 41 %. Das Hazard Ratio betrug 0,59 [95 %-KI: 0,42; 0,84], $p=0,0031$. Der Median betrug in der BV+CHP-Gruppe 55,66 Monate im Vergleich zu 54,18 Monaten in der CHOP-Gruppe. Das 3-Jahres-PFS betrug 65,5 % (BV+CHP) versus 50,8 % (CHOP).

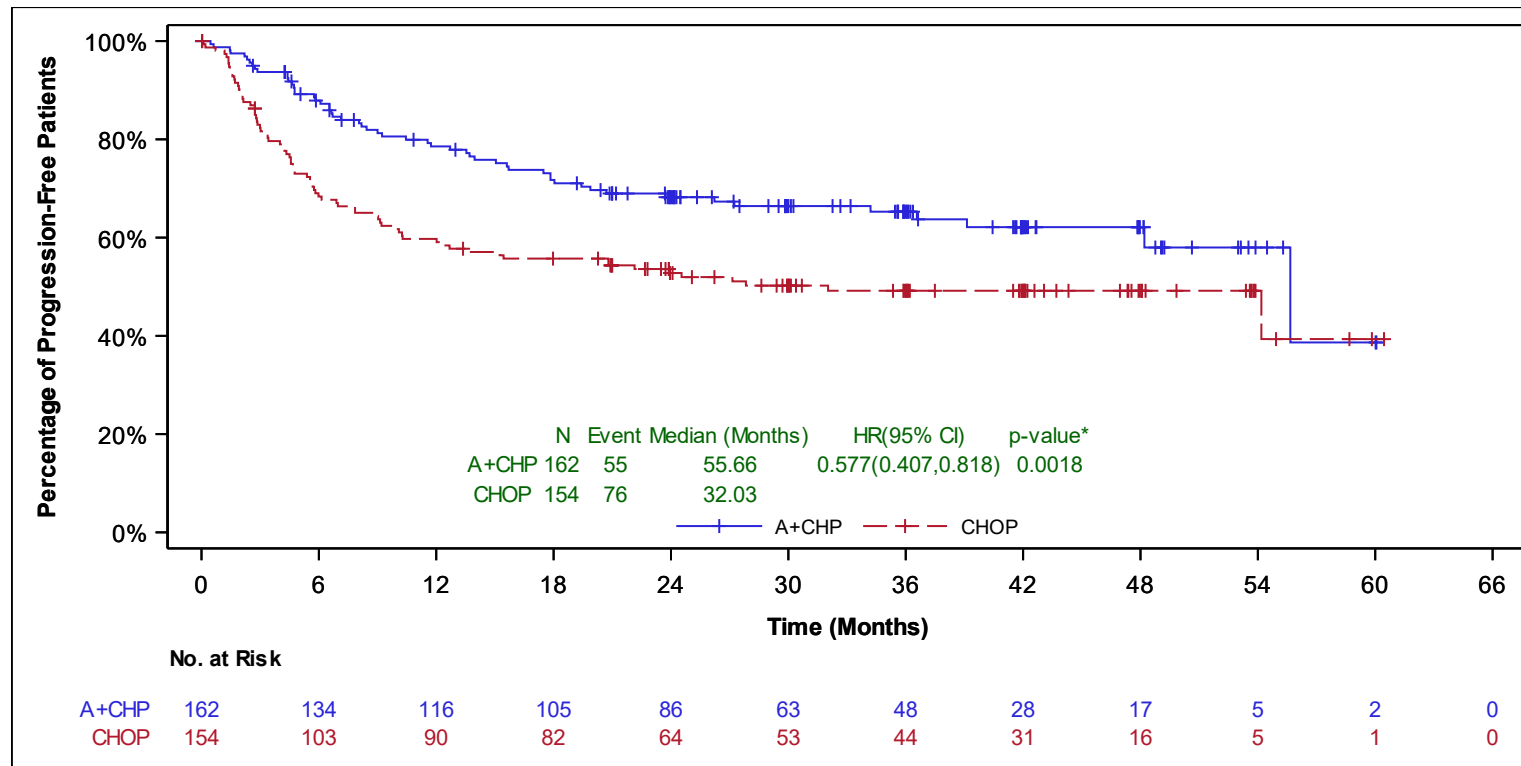


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Darstellung des progressionsfreien Überlebens gemäß IRF von sALCL-Patienten in der Studie ECHELON-2 (lokale sALCL-Diagnose)

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; IRF: Unabhängiges Prüfkomitee

Ein Hazard Ratio <1 steht für einen Vorteil des A+CHP-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen Abbildung f35.1.2.3.1A (15)

Die Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens gemäß IRF von sALCL-Patienten entsprechend der lokalen Diagnose (Abbildung 4) zeigt ab dem 1. Monat eine Separierung der beiden Studienarme zugunsten von Brentuximab Vedotin plus CHP (BV+CHP) im Vergleich zu CHOP. Mit zunehmender Studiendauer nimmt der PFS-Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bis zum 36. Monat weiter zu.

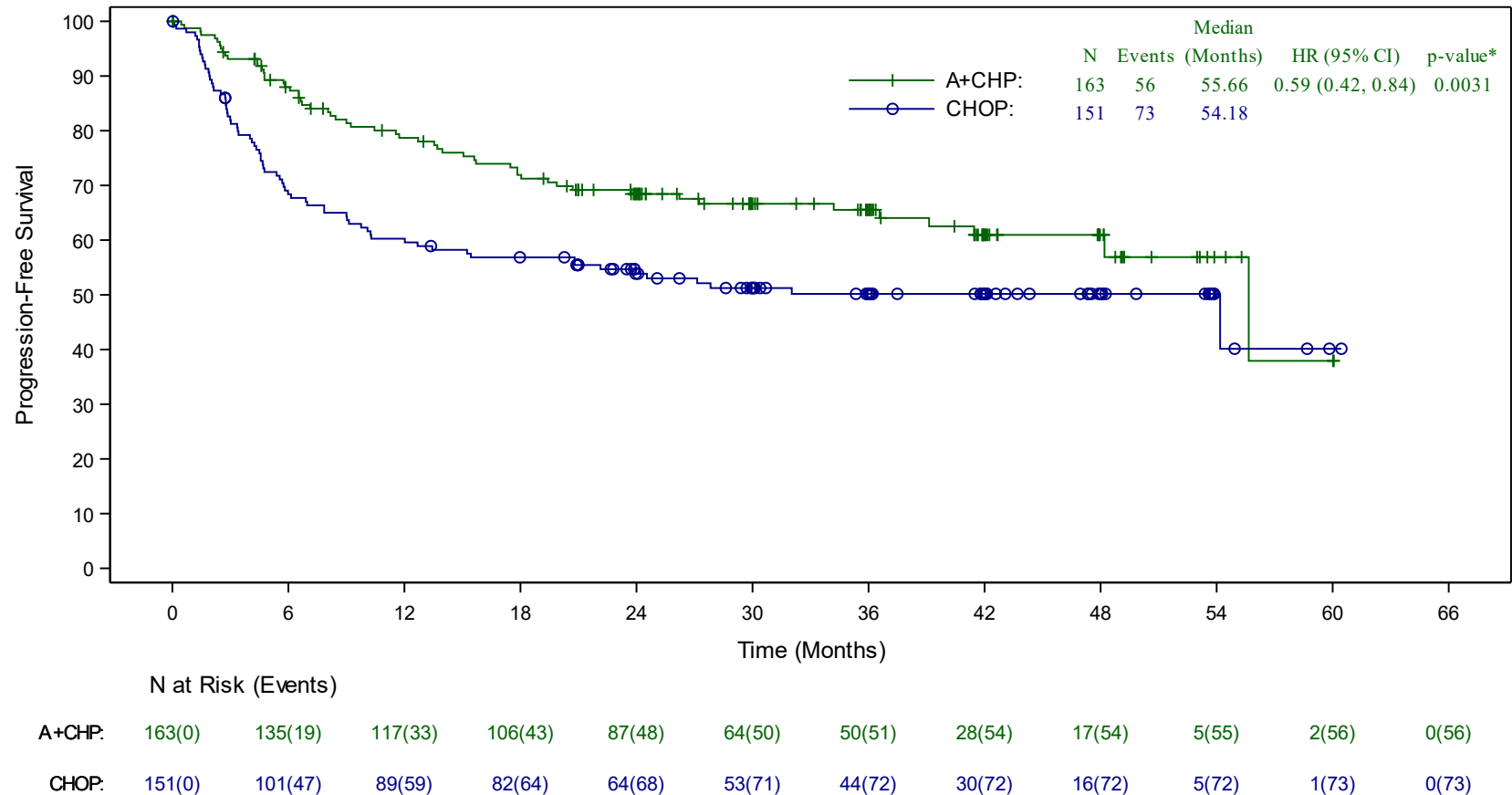


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Darstellung des progressionsfreien Überlebens gemäß IRF von sALCL-Patienten in der Studie ECHELON-2 (zentrale sALCL-Diagnose)

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall;

HR: Hazard Ratio; IRF: Unabhängiges Prüfkomitee

Ein Hazard Ratio <1 steht für einen Vorteil des A+CHP-Arms.

Quelle: CSR Abbildung 14.2.1.2 (33)

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

Die Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens gemäß IRF von sALCL-Patienten entsprechend der zentralen Diagnose (Abbildung 5) zeigt ab dem 1. Monat eine Separierung der beiden Studienarme zugunsten von Brentuximab Vedotin plus CHP (BV+CHP) im Vergleich zu CHOP. Mit zunehmender Studiendauer nimmt der PFS-Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bis zum 36. Monat weiter zu.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß Investigator aus der Studie ECHELON-2

ECHELON-2 Endpunkt	Brentuximab Vedotin plus CHP				Kontrolltherapie (CHOP)				Brentuximab Vedotin plus CHP vs. Kontrolltherapie (CHOP)	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median Monate [95 %-KI]	Drei-Jahres-PFS KM % [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median Monate [95 %-KI]	Drei-Jahres-PFS KM % [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert ^a
Datenschnitt 15.08.2018	162	51 (31)	55,66 [48,20; -]	68,1 [59,9; 74,9]	154	75 (49)	37,26 [13,44; -]	50,5 [42,0; 58,4]	0,54 [0,38; 0,77]	0,0007
Datenschnitt 25.09.2019	162	51 (31)	NE [55,66; -]	68,3 [60,2; 75,1]	154	76 (49)	54,18 [13,44; -]	51,2 [42,8; 58,9]	0,54 [0,38; 0,77]	0,0005

^a Stratifizierter Log-Rank-Test (Stratifizierungsfaktoren: ALK+ sALCL Ja/Nein; IPI-Score 0-1/2-3/4-5 bei Randomisierung)
Ein Hazard Ratio <1 steht für einen Vorteil des Brentuximab Vedotin plus CHP-Arms.
sALCL: Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom; ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; IPI: Internationaler prognostischer Index; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; NE: nicht erreicht; PFS: Progressionsfreies Überleben; vs.: versus
Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle t35.1.2.3.2, t35.2.2.3.2 (15)

Tabelle 4-26: Beobachtungsdauer, PFS-Ereignisse gemäß Investigator und zensierte Patienten

ECHELON-2	Datenschnitt 15.08.2018		Datenschnitt 25.09.2019	
	Brentuximab Vedotin plus CHP N=162	Kontrolltherapie (CHOP) N=154	Brentuximab Vedotin plus CHP N=162	Kontrolltherapie (CHOP) N=154
Mediane Beobachtungsdauer, Monate [95 %-KI]	35,58 [29,93; 36,14]	37,49 [35,35; 42,05]	38,24 [35,91; 42,12]	44,32 [41,89; 48,07]
PFS-Ereignisse, n (%)	51 (31)	75 (49)	51 (31)	76 (49)
Progression	38 (23)	54 (35)	38 (23)	55 (36)
Tod jeder Ursache	8 (5)	12 (8)	8 (5)	12 (8)
Erhalt einer weiteren Therapie	5 (3)	9 (6)	5 (3)	9 (6)
Zensierte Patienten, n (%)	111 (69)	79 (51)	111 (69)	78 (51)
CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben Quelle: Zusatzanalysen, Tabellen t35.1.2.3.2, t35.2.2.3.2 (15)				

Datenschnitt vom 15.08.2018: Die Studie ECHELON-2 zeigte bei einer medianen Beobachtungsdauer von rund 35,5 Monaten (BV+CHP-Gruppe) bzw. 37,5 Monaten (CHOP-Gruppe) eine statistisch signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gemäß Prüfarztbeurteilung (Investigator) bei Behandlung mit Brentuximab Vedotin in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (BV+CHP) im Vergleich zu Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (CHOP). Im BV+CHP-Arm hatten 51 (31 %) Patienten ein PFS-Ereignis im Vergleich zu 75 (49 %) Patienten im CHOP-Arm (Tabelle 4-26). Die Behandlung mit BV+CHP reduzierte das relative Risiko für ein PFS-Ereignis im Vergleich zu CHOP um 46 %. Das Hazard Ratio betrug 0,54 [95 %-KI: 0,38; 0,77], $p=0,0007$. Der Median betrug in der BV+CHP-Gruppe 55,66 Monate im Vergleich zu 37,26 Monate in der CHOP-Gruppe. Das 3-Jahres-PFS betrug 68,1 % (BV+CHP) versus 50,5 % (CHOP).

Datenschnitt vom 25.09.2019: Die Studie ECHELON-2 zeigte bei einer medianen Beobachtungsdauer von rund 38 Monaten (BV+CHP-Gruppe) bzw. rund 44 Monaten (CHOP-Gruppe) eine statistisch signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gemäß Prüfarztbeurteilung (Investigator) bei Behandlung mit Brentuximab Vedotin in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (BV+CHP) im Vergleich zu Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (CHOP). Im BV+CHP-Arm hatten 51 (31 %) Patienten ein PFS-Ereignis im Vergleich zu 76 (49 %) Patienten im CHOP-Arm (Tabelle 4-26). Die Behandlung mit BV+CHP reduzierte das relative Risiko für ein PFS-Ereignis im Vergleich zu CHOP um 46 %. Das Hazard Ratio betrug 0,54 [95 %-KI: 0,38; 0,77], $p=0,0005$. Der Median wurde in der BV+CHP-Gruppe nicht erreicht, in der CHOP-Gruppe betrug er 54,18 Monate. Das 3-Jahres-PFS betrug 68,3 % (BV+CHP) versus 51,2 % (CHOP).

Für die Reife dieser Daten spricht, dass im Vergleich zur PFS-Analyse vom 15.08.2018 auf Basis der Investigator-Beurteilung bis zum 25.09.2019 lediglich ein zusätzliches Ereignis (im CHOP-Arm) beobachtet wurde.

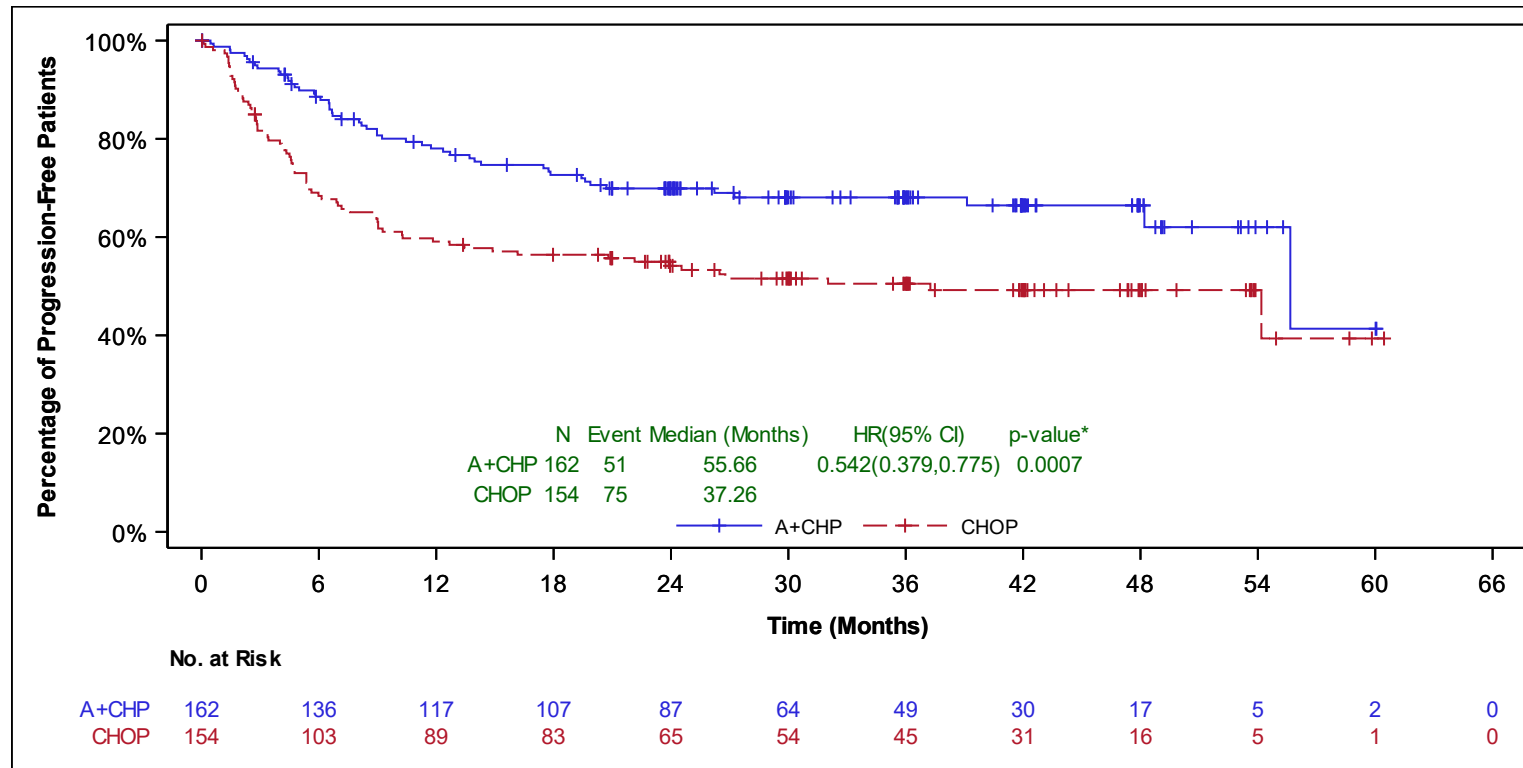


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Darstellung des progressionsfreien Überlebens gemäß Investigator von sALCL-Patienten in der Studie ECHELON-2 (Datenschnitt vom 15.08.2018)

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio

Ein Hazard Ratio <1 steht für einen Vorteil des A+CHP-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.3.2A (15)

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

Die Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens gemäß Investigator-Beurteilung (Abbildung 6) zeigt ab dem 2. Monat eine Separierung der beiden Studienarme zugunsten von Brentuximab Vedotin plus CHP (BV+CHP) im Vergleich zu CHOP. Mit zunehmender Studiendauer nimmt der PFS-Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bis zum 42. Monat weiter zu.

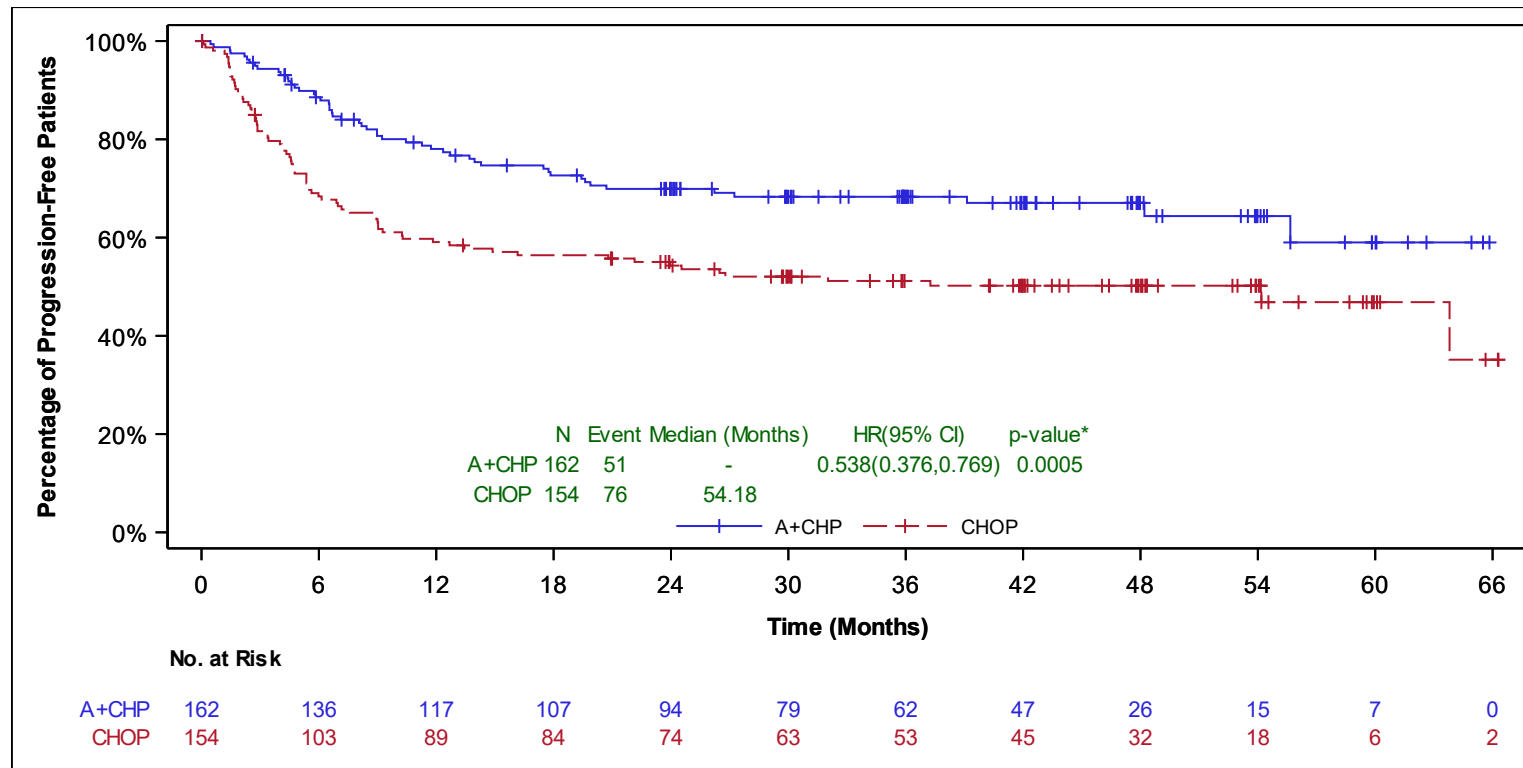


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Darstellung des progressionsfreien Überlebens gemäß Investigator von sALCL-Patienten in der Studie ECHELON-2 (Datenschnitt vom 25.09.2019)

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio

Ein Hazard Ratio <1 steht für einen Vorteil des A+CHP-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.2.2.3.2A (15)

Die Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens gemäß Investigator-Beurteilung (Abbildung 7) zeigt ab dem 2. Monat eine Separierung der beiden Studienarme zugunsten von Brentuximab Vedotin plus CHP (BV+CHP) im Vergleich zu CHOP. Mit zunehmender Studiendauer nimmt der PFS-Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bis zum 48. Monat weiter zu.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da in diese Nutzenbewertung nur eine Studie eingeschlossen werden konnte, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Zur Übertragbarkeit der Studie ECHELON-2 insgesamt wird auf den Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

Der Endpunkt progressionsfreies Überleben wurde von einem zentralen, unabhängigen Prüfkomitee (IRF) gemäß Leitlinien und den auch für Deutschland gültigen internationalen Standards erhoben (7). Es zeigte sich zum Zeitpunkt der primären Analyse ferner eine hohe Konkordanz zwischen den IRF-Auswertungen und den Auswertungen auf Basis der Erhebungen der Studienärzte (INV). Die Ergebnisse der Studie ECHELON-2 zum Endpunkt progressionsfreies Überleben lassen sich ohne Einschränkung auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

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

4.3.1.3.1.2.2 Ansprechen - RCT

Tabelle 4-27: Operationalisierung von Ansprechen

Studie	Operationalisierung
ECHELON-2	<p>Das Ansprechen der Patienten wird anhand von drei Operationalisierungen analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vollständige Remission (CR) • Objektive Ansprechrates (ORR) • Dauer des Ansprechens (DOR). <p>Vollständige Remission (CR) und objektive Ansprechrates (ORR), jeweils nach Beendigung der Studienbehandlung und gemäß IRF-Beurteilung, waren sekundäre Endpunkte der Studie ECHELON-2.</p> <p>Die Dauer des Ansprechens (DOR) ist ein post hoc definierter Endpunkt der Studie ECHELON-2.</p> <p><u>Definitionen:</u></p> <p>Die CR war als Anteil der Patienten mit kompletter Rückbildung aller klinischen Anzeichen der Erkrankung und krankheitsassoziierten Symptome nach Beendigung der Studienbehandlung (EoT) gemäß IRF-Beurteilung definiert.</p> <p>Die ORR war als Anteil der Patienten mit vollständiger Remission (CR) oder Teilremission (PR) jeweils nach Beendigung der Studienbehandlung (EoT) gemäß IRF-Beurteilung definiert.</p> <p>Die Dauer des Ansprechens (DOR) war als die Zeit ab Ansprechen (CR oder PR) bis zum Auftreten eines Rezidivs/Tod (Patienten mit CR) bzw. dem Fortschreiten der Erkrankung/Tod (Patienten mit PR) definiert. In die DOR-Analyse gingen alle Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt ein CR oder PR hatten, ein.</p> <p>Die Beurteilung von Ansprechen und Krankheitsstatus erfolgte gemäß den allgemein anerkannten, von Cheson et al. 2007 publizierten revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome der internationalen Arbeitsgruppe durch ein unabhängiges Prüfkomitee (IRF), dessen Mitglieder für die Behandlungsallokation verblindet waren (7).</p> <p>Für eine CR müssen gemäß Cheson et al. 2007 die folgenden vier Anforderungen erfüllt sein:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Verschwinden aller Hinweise auf die Krankheit (2) Bei FDG-anreichernden oder PET-positiven Lymphomen vor der Therapie war der Nachweis einer Masse zulässig, wenn der PET-Befund negativ war (2a); bei variabler FDG-Anreicherung oder PET-Negativität vor der Therapie war die Regression zu Normalgröße im CT gefordert (2b) (3) Leber/Milz nicht palpabel, Knötchen verschwunden (4) Infiltrate mussten bei der Wiederholungsbiopsie geklärt sein (bei unklarer Morphologie: negative Immunhistochemie) (7). <p><u>Untersuchungen:</u> Die erforderlichen CT-Untersuchungen von Brust, Nacken, Abdomen und Becken fanden zu Baseline, am Ende von Zyklus 4 (Tag 15-21), am Ende des letzten geplanten Behandlungszyklus (Tag 15-21)/EoT sowie im Rahmen der dreimonatlichen Nachbeobachtungsuntersuchungen (ab 24 Monate 6-monatlich) statt. Zusätzlich waren PET-Untersuchungen zu Baseline, am Ende von Zyklus 4 (Tag 15-21) und am Ende des letzten geplanten Behandlungszyklus (Tag 15-21/EoT) vorgesehen. Weitere CT- und/oder PET-Untersuchungen konnten bei klinischer Indikation wie z.B. bei vermuteter Krankheitsprogression erfolgen.</p> <p>Knochenmarkbiopsien waren zu Baseline/Screening, nach Zyklus 4 und nach dem letzten Zyklus bzw. EoT gefordert. Patienten mit positivem Baseline-Befund, bei denen ein Ansprechen auf die Behandlung festgestellt wurde, sollten zur Bestätigung des Ansprechens innerhalb von 4 Wochen erneut biopsiert werden. Bei negativem Biopsie-Befund sollte nicht</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>erneut biopsiert werden.</p> <p><u>Analyse:</u> Der Datenschnitt erfolgte am 15. August 2018. Für diese Nutzenbewertung wurden die Endpunkte vollständige Remission (CR), objektive Ansprechrate (ORR) und Dauer des Ansprechens (DOR) post-hoc in der zulassungskonformen Population (sALCL) analysiert. Relatives Risiko und p-Wert wurden mit dem Cochran-Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test (stratifiziert nach ALK-positiv sALCL: Ja/Nein und IPI score: 0-1/2-3/4-5 - jeweils bezogen auf die Randomisierung) berechnet. Odds Ratio, 95 % KI und p-Wert wurden mit einem stratifizierten logistischen Regressionsmodell berechnet. Die Berechnung der absoluten Differenzen und der zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle erfolgte unstratifiziert.</p> <p>Zusätzlich wird die vollständige Remission bei Patienten mit B-Symptomen zu Baseline mit denselben statistischen Verfahren analysiert und dargestellt. Da gemäß der Response-Kriterien von Cheson ein Verschwinden aller Anzeichen der Erkrankung Voraussetzung für das Erreichen einer CR ist, ist die vorliegende Operationalisierung des Endpunkts auch nach Maßstäben des G-BA unmittelbar patientenrelevant.</p> <p>DOR: Die Ereignisraten wurden für beide Behandlungsgruppen mittels Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt. Die dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle wurden unter Verwendung der komplementären Log-log-Transformation berechnet. Die Schätzung des Hazard Ratios erfolgte mittels Cox-Regression. Der p-Wert wurde mit einem stratifizierten Log-Rank-Test (Stratifizierungsfaktoren: ALK-positives sALCL: Ja/Nein; IPI Score: 0-1/2-3/4-5) ermittelt.</p>
<p>ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CR: Vollständige Remission; CMH: Cochran-Mantel Haenszel; CT: Computertomographie; DOR: Dauer des Ansprechens; EoT: Visite zum Behandlungsende; FDG: Fluorodeoxyglucose; IPI: Internationaler prognostischer Index; IRF: Unabhängiges Prüfungsausschuss; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrate; PET: Positronen-Emissionstomographie; PR: Teilremission; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; sALCL: systemisches anaplastisches großzelliges T-Zell-Lymphom</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ECHELON-2	niedrig	ja	Ja (CR/ORR)/ nein (DOR)	ja	ja	Niedrig (CR/ORR)/ hoch (DOR)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie ECHELON-2 war eine doppelblinde, aktiv kontrollierte, randomisierte Doppel-Dummy-Studie. Patienten, behandelnde Ärzte und IRF waren für die Behandlungsallokation des Patienten verblindet. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Erhebung des Endpunktes Ansprechens erfolgte wie geplant. Das Ansprechen wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt (CR, ORR) und die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotential für die Endpunktkomponenten vollständige Remission (inkl. der Subanalyse bei Patienten mit B-Symptomen zu Baseline) und objektive Ansprechrate (ORR) wird als niedrig eingestuft.

Die Dauer des Ansprechens (DOR) wurde ausschließlich bei Patienten mit CR oder PR erhoben. Aufgrund der damit verbundenen Verletzung des ITT-Prinzips wird das Verzerrungspotential für die Endpunktkomponente DOR als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Ansprechen per IRF aus der Studie ECHELON-2

Studie: ECHELON-2 Endpunkt	Brentuximab Vedotin plus CHP		Kontrolltherapie (CHOP)		Brentuximab Vedotin plus CHP vs. Kontrolltherapie (CHOP)			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD, % [95 %-KI]	p-Wert ^a
Vollständige Remission (CR) zum Ende der randomisierten Behandlung (EoT)	162	115 (71)	154	82 (53)	1,356 [1,14; 1,61]	2,367 [1,46; 3,84]	17,7 [7,2; 28,3]	0,0004
Objektive Ansprechrates (ORR) zum Ende der randomisierten Behandlung (EoT)	162	142 (88)	154	109 (71)	1,251 [1,12; 1,40]	3,266 [1,78; 5,99]	16,9 [8,1; 25,7]	<0,0001
Vollständige Remission (CR) zum Ende der randomisierten Behandlung (EoT) bei Patienten mit B-Symptomen zu Baseline	44	31 (70)	54	29 (54)	1,289 [0,94; 1,76]	1,982 [0,83; 4,73]	16,8 [-2,2; 35,7]	0,1202
^a Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Chi-Quadrat-Test CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CR: Vollständige Remission; EoT: Visite zum Behandlungsende; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrates; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen Tabellen t35.1.2.4.1; t35.1.2.4.2 (15)								

Die Behandlung mit Brentuximab Vedotin plus CHP war mit einem deutlich stärkeren Ansprechen des sALCL assoziiert als die Behandlung mit der Kontrolltherapie CHOP. Mit Brentuximab Vedotin plus CHP erreichten signifikant mehr Patienten eine vollständige Remission (CR)

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

zum Behandlungsende (EoT) als mit der Kontrolltherapie CHOP (71 % vs. 53 %, $p=0,0004$). Das relative Risiko betrug 1,356 [95 %-KI: 1,14; 1,61].

Die Objektive Ansprechrate (ORR) zum Behandlungsende (EoT) war mit Brentuximab Vedotin plus CHP ebenfalls signifikant höher als mit CHOP (88 % vs. 71 %; $p<0,0001$). Das relative Risiko betrug 1,251 [95 %-KI: 1,12; 1,40].

Eine Analyse der vollständigen Remissionsrate ausschließlich bei sALCL-Patienten mit B-Symptomen zu Baseline ergab keinen signifikanten Vorteil für die Behandlung mit Brentuximab Vedotin plus CHP im Vergleich zur Kontrolltherapie CHOP. Mit Brentuximab Vedotin plus CHP erreichten 70 % der Patienten dieser Subgruppe ($n=44$) eine vollständige Remission im Vergleich zu 54 % mit CHOP ($n=54$). Das relative Risiko betrug 1,289 [95 %-KI: 0,94; 1,76], $p=0,1202$.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens (DOR) aus der Studie ECHELON-2

ECHELON-2 Endpunkt	Brentuximab Vedotin plus CHP			Kontrolltherapie (CHOP)			Brentuximab Vedotin plus CHP vs. Kontrolltherapie (CHOP)			
	N	Patienten mit CR/PR n (%)	Median Monate [95 %-KI]	3-Jahres-DOR KM % [95 %-KI]	N	Patienten mit CR/PR n (%)	Median Monate [95 %-KI]	3-Jahres-DOR KM % [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert ^a
DOR	162	150 (93)	52,70 [45,70; -]	67,6 [58,5; 75,1]	154	124 (81)	51,45 [51,45; -]	59,8 [50,1; 68,2]	0,71 [0,47; 1,07]	0,1038

^a Stratifizierter Log-Rank-Test (Stratifizierungsfaktoren: ALK+ sALCL Ja/Nein; IPI-Score 0-1/2-3/4-5 bei Randomisierung)

Ein Hazard Ratio <1 steht für einen Vorteil des Brentuximab Vedotin plus CHP-Arms.

sALCL: Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom; ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CR: Vollständige Remission; DOR: Dauer des Ansprechens; IPI: Internationaler prognostischer Index; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; NE: nicht erreicht; PR: Teilremission; vs.: versus

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle t35.1.2.3.4 (15)

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

Die Studie ECHELON-2 zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede der Dauer des Ansprechens (DOR) zwischen den Behandlungsgruppen. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug in der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe 52,70 Monate im Vergleich zu 51,45 Monaten bei Behandlung mit CHOP. Die Hazard Ratio betrug 0,71 [95 %-KI: 0,47; 1,07], der p-Wert 0,1038.

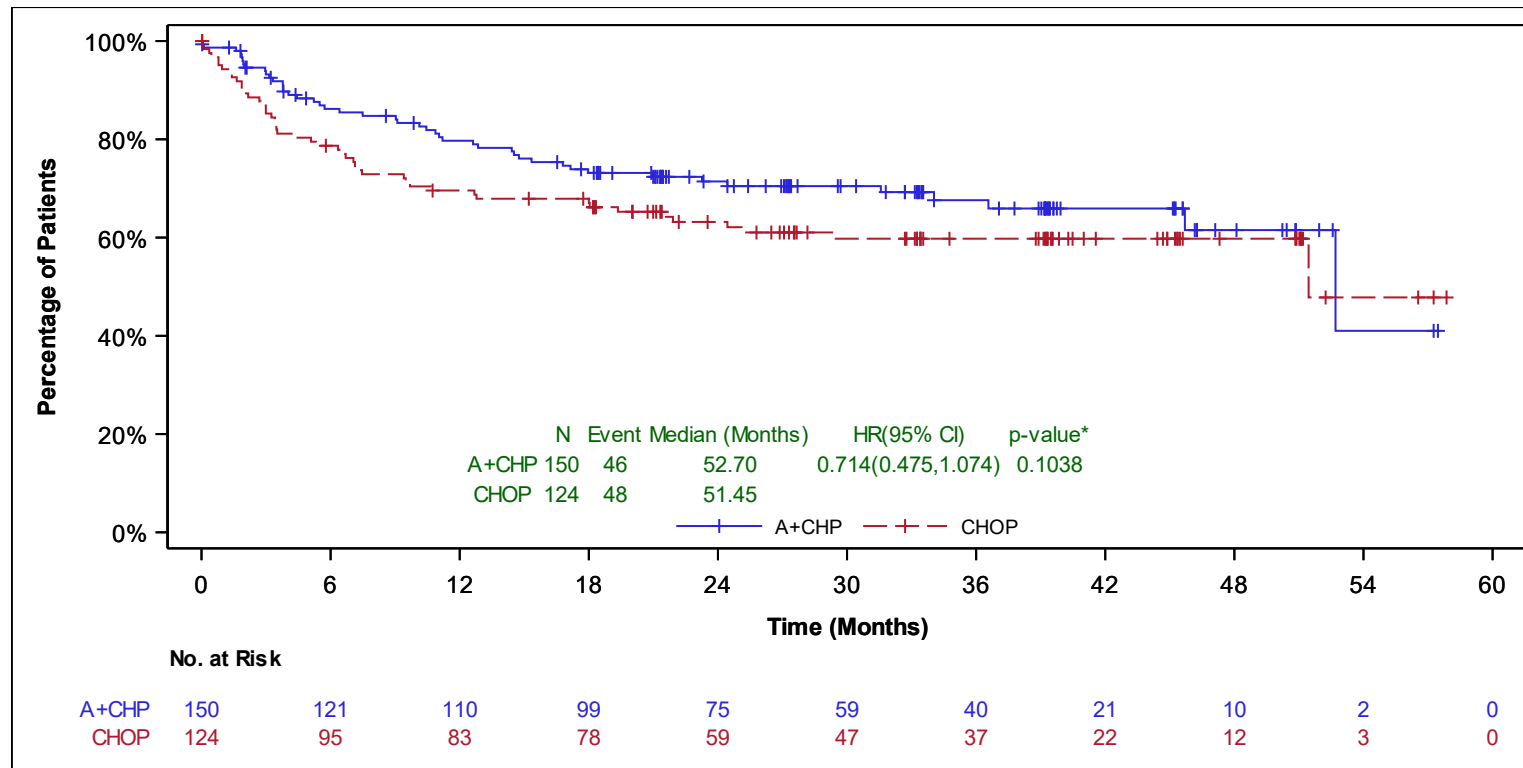


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Darstellung der Dauer des Ansprechens (DOR) gemäß IRF von sALCL-Patienten in der Studie ECHELON-2
 A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall;
 HR: Hazard Ratio

Ein Hazard Ratio <1 steht für einen Vorteil des A+CHP-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.3.4a (15)

Die Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des Ansprechens (DOR) zeigt unmittelbar eine Separierung der beiden Studienarme zugunsten von Brentuximab Vedotin plus CHP im Vergleich zu CHOP. Der Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da in diese Nutzenbewertung nur eine Studie eingeschlossen werden konnte, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Zur Übertragbarkeit der Studie ECHELON-2 insgesamt wird auf den Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

Die Komponenten des Endpunkts Ansprechen wurden von einem zentralen, unabhängigen Prüfkomitee gemäß Leitlinien und den auch für Deutschland gültigen internationalen Standards erhoben (7). Die zusätzliche Bewertung durch den Studienarzt, ebenfalls gemäß der Ansprech-Kriterien nach Cheson, ergab sehr vergleichbare Ergebnisse zur IRF-Bewertung. Die Ergebnisse der Studie ECHELON-2 zum Endpunkt Ansprechen lassen sich ohne Einschränkung auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

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

4.3.1.3.1.2.3 Autologe Stammzelltransplantation (ASCT) - RCT

Tabelle 4-31: Operationalisierung von autologe Stammzelltransplantation (ASCT)

Studie	Operationalisierung
ECHELON-2	<p>Die Rate der autologen Stammzelltransplantationen (ASCT) wird im Rahmen dieses Endpunktes in beiden Behandlungsgruppen dargestellt, da für eine potentiell kurative ASCT bei Patienten mit sALCL in der Regel eine vollständige Remission Voraussetzung ist. Deshalb korreliert die Häufigkeit der durchgeführten ASCT mit der Qualität des Ansprechens auf die Behandlung.</p> <p><u>Analyse:</u> Der Datenschnitt erfolgte am 15. August 2018. Für diese Nutzenbewertung wurde der Endpunkt ASCT post-hoc in der zulassungskonformen Population (sALCL) analysiert. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen werden als relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Risikodifferenz jeweils mit 95 % KI sowie p-Wert, jeweils unstratifiziert, präsentiert.</p>
<p>ASCT: autologe Stammzelltransplantation; CR: Vollständige Remission; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; sALCL: systemisches anaplastisches großzelliges T-Zell-Lymphom</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für autologe Stammzelltransplantation (ASCT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ECHELON-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie ECHELON-2 war eine doppelblinde, aktiv kontrollierte, randomisierte Doppel-Dummy-Studie. Patienten, behandelnde Ärzte und IRF waren für die Behandlungsallokation des Patienten verblindet. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

In die Analyse der Rate der Patienten mit ASCT gingen alle Patienten der ITT-Population ein. Die Indikationsstellung zur ASCT erfolgte nicht bei Randomisierung (es wurde lediglich bei Randomisierung festgehalten, ob der Patienten grundsätzlich für eine ASCT infrage kommt) sondern erst nach der Behandlung im Falle einer entsprechenden Remission patientenindividuell und entsprechend der Behandlungsstrategie des jeweiligen Prüfzentrums durch die Prüfarzte. Das Verzerrungspotential wird als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Rate der Patienten mit autologer Stammzelltransplantation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ECHELON-2	Brentuximab Vedotin plus CHP		Kontrolltherapie (CHOP)		Brentuximab Vedotin plus CHP vs. Kontrolltherapie (CHOP)			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD, % [95 %-KI]	p-Wert ^a
Patienten mit autologer Stammzelltransplantation (ASCT)	160	37 (23)	154	20 (13)	1,78 [1,08; 2,93]	2,02 [1,11; 3,66]	10,1 [1,72; 18,6]	0,02001
^a Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test ASCT: Autologe Stammzelltransplantation; CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen Tabellen t35.1.2.8.19B (15)								

Bei Behandlung mit Brentuximab Vedotin plus CHP konnte bei beinahe doppelt so vielen Patienten eine potentiell kurative konsolidierende autologe Stammzelltransplantation (ASCT) durchgeführt werden. Das relative Risiko betrug 1,78 [95 %-KI: 1,08; 2,93], p=0,02001.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da in diese Nutzenbewertung nur eine Studie eingeschlossen werden konnte, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Zur Übertragbarkeit der Studie ECHELON-2 insgesamt wird auf den Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

Die ASCT war in der Studie ECHELON-2 im Anschluss an die Erstlinientherapie (BV+CHP oder CHOP) eine wichtige Behandlungsoption für geeignete Patienten. Hierzulande wird bei sALCL-Patienten ebenfalls regelmäßig eruiert, ob eine ASCT infrage kommt (21). Damit entspricht das Vorgehen in der Studie dem deutschen Versorgungskontext. Die Ergebnisse der Studie ECHELON-2 zum Endpunkt ASCT lassen sich ohne Einschränkung auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

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

4.3.1.3.1.2.4 Rezidive – RCT

Tabelle 4-34: Operationalisierung von Rezidiven

Studie	Operationalisierung
ECHELON-2	<p>Rezidive sind ein post hoc definierter Endpunkt der Studie ECHELON-2. Sie werden als Zeit bis zum Rezidiv und als rezidivfreies Überleben (RFS) operationalisiert.</p> <p><u>Definition:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Zeit bis zum Rezidiv ist als die Zeit ab EoT bis zum Auftreten eines Rezidivs bei Patienten mit CR am Behandlungsende definiert. • Das rezidivfreie Überleben ist als die Zeit ab EoT bis zum Auftreten eines Rezidivs oder bis zum Tod (was immer zuerst kommt) bei Patienten mit CR am Behandlungsende definiert. <p>Die Beurteilung des Krankheitsstatus (Rezidiv) erfolgte gemäß den allgemein anerkannten, von Cheson et al. 2007 publizierten revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome</p>

einer internationalen Arbeitsgruppe (7) durch ein unabhängiges Prüfkomitee (IRF), dessen Mitglieder für die Behandlungsallokation verblindet waren.

Untersuchungen: Die erforderlichen CT-Untersuchungen von Brust, Nacken, Abdomen und Becken fanden zu Baseline, am Ende von Zyklus 4 (Tag 15-21), am Ende des letzten geplanten Behandlungszyklus (Tag 15-21)/EoT sowie im Rahmen der dreimonatlichen Nachbeobachtungsuntersuchungen (ab 24 Monate 6-monatlich) statt. Zusätzlich waren PET-Untersuchungen zu Baseline, am Ende von Zyklus 4 (Tag 15-21) und am Ende des letzten geplanten Behandlungszyklus (Tag 15-21/EoT) vorgesehen. Weitere CT- und/oder PET-Untersuchungen konnten bei klinischer Indikation wie z.B. bei vermuteter Krankheitsprogression erfolgen.

Zensierung: Patienten ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Untersuchung zensiert. Verstorbene Patienten wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert (gilt nur für Zeit bis zum Rezidiv).

Analyse: Die Endpunkte wurden bei Patienten der ITT-Population mit vollständiger Remission zum Zeitpunkt EoT per IRF erhoben. Der Datenschnitt erfolgte am 15. August 2018. Für diese Nutzenbewertung wurde die Zeit bis zum Rezidiv und das rezidivfreie Überleben post-hoc in der zulassungskonformen Population (sALCL) analysiert.

Auf der Basis des von der Zulassungsbehörde EMA angeforderten Datenschnitts am 25.09.2019 wurden weitere Analysen der Rezidiv-Endpunkte per Investigator durchgeführt und in diesem Dossier präsentiert.

Die Ereignisraten wurden für beide Behandlungsgruppen mittels Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt. Die dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle wurden unter Verwendung der komplementären Log-log-Transformation berechnet. Die Schätzung des Hazard Ratios erfolgte mittels Cox-Regression. Der p-Wert wurde mit einem stratifizierten Log-Rank-Test (Stratifizierungsfaktoren: ALK-positives sALCL: Ja/Nein; IPI Score: 0-1/2-3/4-5) ermittelt.

ALK: Alkalische Lymphomkinase; CR: Vollständige Remission; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; EoT: Visite zum Behandlungsende; IPI: Internationaler prognostischer Index; IRF: Unabhängiges Prüfkomitee; ITT: Intention to treat; RFS: Rezidivfreies Überleben; sALCL: systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Rezidive in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ECHELON-2	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie ECHELON-2 war eine doppelblinde, aktiv kontrollierte, randomisierte Doppel-Dummy-Studie. Patienten, behandelnde Ärzte und IRF waren für die Behandlungsallokation des Patienten verblindet. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Erhebung der Rezidiv-Endpunkte (Zeit bis zum Rezidiv; rezidivfreies Überleben) erfolgte post hoc ausschließlich bei Patienten mit CR zu EoT. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben und die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig.

Da die Rezidiv-Endpunkte ausschließlich bei Patienten mit vollständiger Remission zum Behandlungsende analysiert wurden (Verletzung des ITT-Prinzips), wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

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

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Rezidive aus der Studie ECHELON-2

ECHELON-2 Endpunkt	Brentuximab Vedotin plus CHP				Kontrolltherapie (CHOP)				Brentuximab Vedotin plus CHP vs. Kontrolltherapie (CHOP)	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	25. Perzentile Monate	2-Jahresrate* KM % [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	25. Perzentile Monate	2-Jahresrate* KM % [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert ^a
Zeit bis zum Rezidiv										
Datenschnitt 15.08.2018 ^b	115	24 (21)	50,86	79,9 [70,8; 86,4]	82	22 (27)	20,70	72,5 [60,9; 81,2]	0,77 [0,43; 1,38]	0,3712
Datenschnitt 15.08.2018 ^c	122	27 (22)	50,86	77,2 [68,3; 83,9]	88	22 (25)	27,66	75,8 [65,0; 83,7]	0,87 [0,49; 1,54]	0,6349
Datenschnitt 25.09.2019 ^c	122	27 (22)	50,86	77,4 [68,6; 84,0]	88	23 (26)	27,66	76,4 [65,8; 84,1]	0,85 [0,49; 1,49]	0,5763
Rezidivfreies Überleben (RFS)										
Datenschnitt 15.08.2018 ^b	115	28 (24)	33,02	78,4 [69,6; 85,0]	82	23 (28)	20,70	73,1 [61,8; 81,6]	0,91 [0,52; 1,59]	0,7320
Datenschnitt 15.08.2018 ^c	122	30 (25)	33,02	74,6 [65,4; 81,8]	88	24 (27)	27,66	71,9 [60,5; 80,5]	0,90 [0,52; 1,55]	0,7023
Datenschnitt 25.09.2019 ^c	122	30 (25)	50,86	76,4 [67,7; 83,1]	88	25 (28)	27,66	75,9 [65,4; 83,5]	0,84 [0,49; 1,43]	0,5201
^a Stratifizierter Log-Rank-Test (Stratifizierungsfaktoren: ALK+ sALCL Ja/Nein; IPI-Score 0-1/2-3/4-5 bei Randomisierung) ^b per IRF ^c per Investigator * Patienten ohne Ereignis (Rezidiv/Tod jeder Ursache) Ein Hazard Ratio <1 steht für einen Vorteil des Brentuximab Vedotin plus CHP-Arms. sALCL: Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom; ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; IPI: Internationaler prognostischer Index; IRF: Unabhängiges Prüfkomitee; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; NE: nicht erreicht; RFS: Rezidivfreies Überleben; vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen, Tabellen t35.1.2.3.5, t35.1.2.3.5A, 35.1.2.3.10, t35.1.2.3.10A, t35.2.2.3.5, 35.2.2.3.10 (15)										

Tabelle 4-37: RFS-Beobachtungsdauer, RFS-Ereignisse und zensierte Patienten

ECHELON-2	Datenschnitt 15.08.2018 (per IRF)		Datenschnitt 15.08.2018 (per Investigator)		Datenschnitt 25.09.2019 (per Investigator)	
	Brentuximab Vedotin plus CHP N=115	Kontrollthera- pie (CHOP) N=82	Brentuximab Vedotin plus CHP N=122	Kontrollthera- pie (CHOP) N=88	Brentuximab Vedotin plus CHP N=122	Kontrollthera- pie (CHOP) N=88
Mediane Beobachtungsdauer, Monate [95 %-KI]	35,52 [30,88; 37,78]	37,98 [33,74; 40,15]	33,97 [30,19; 37,78]	37,03 [32,07; 39,56]	43,73 [39,16; 48,85]	47,05 [43,20; 49,94]
RFS-Ereignisse, n (%)	28 (24)	23 (28)	30 (25)	24 (27)	30 (25)	25 (28)
Progression	24 (21)	22 (27)	27 (22)	22 (25)	27 (22)	23 (26)
Tod jeder Ursache	4 (3)	1 (1)	3 (2)	2 (2)	3 (2)	2 (2)
Zensierte Patienten, n (%)	87 (76)	59 (72)	92 (75)	64 (73)	92 (75)	63 (72)
CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; IRF: Unabhängiges Prüfkomitee; KI: Konfidenzintervall; RFS: Rezidivfreies Überleben Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle t35.1.2.3.10, t35.1.2.3.10A, 35.2.2.3.10 (13)						

IRF-Analyse: Bei einer medianen Beobachtungsdauer für das rezidivfreie Überleben (RFS) von 35,52 Monaten (Brentuximab Vedotin plus CHP) bzw. 37,98 Monaten (CHOP) wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen beobachtet. Die mediane Zeit bis zum Rezidiv wurde in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht. Die Hazard Ratio (Brentuximab Vedotin plus CHP versus CHOP) betrug 0,77 [95 %-KI: 0,43; 1,38], $p=0,3712$. Das mediane rezidivfreie Überleben (RFS) wurde in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht. Die Hazard Ratio (Brentuximab Vedotin plus CHP versus CHOP) betrug 0,91 [95 %-KI: 0,52; 1,59], $p=0,7320$.

Investigator-Analysen: Die Investigator-Analysen von Zeit bis zum Rezidiv und rezidivfreiem Überleben bestätigen zu beiden Datenschnitten (15.08.2018 und 25.09.2019) die Ergebnisse der IRF-Analyse zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts am 15.08.2018.

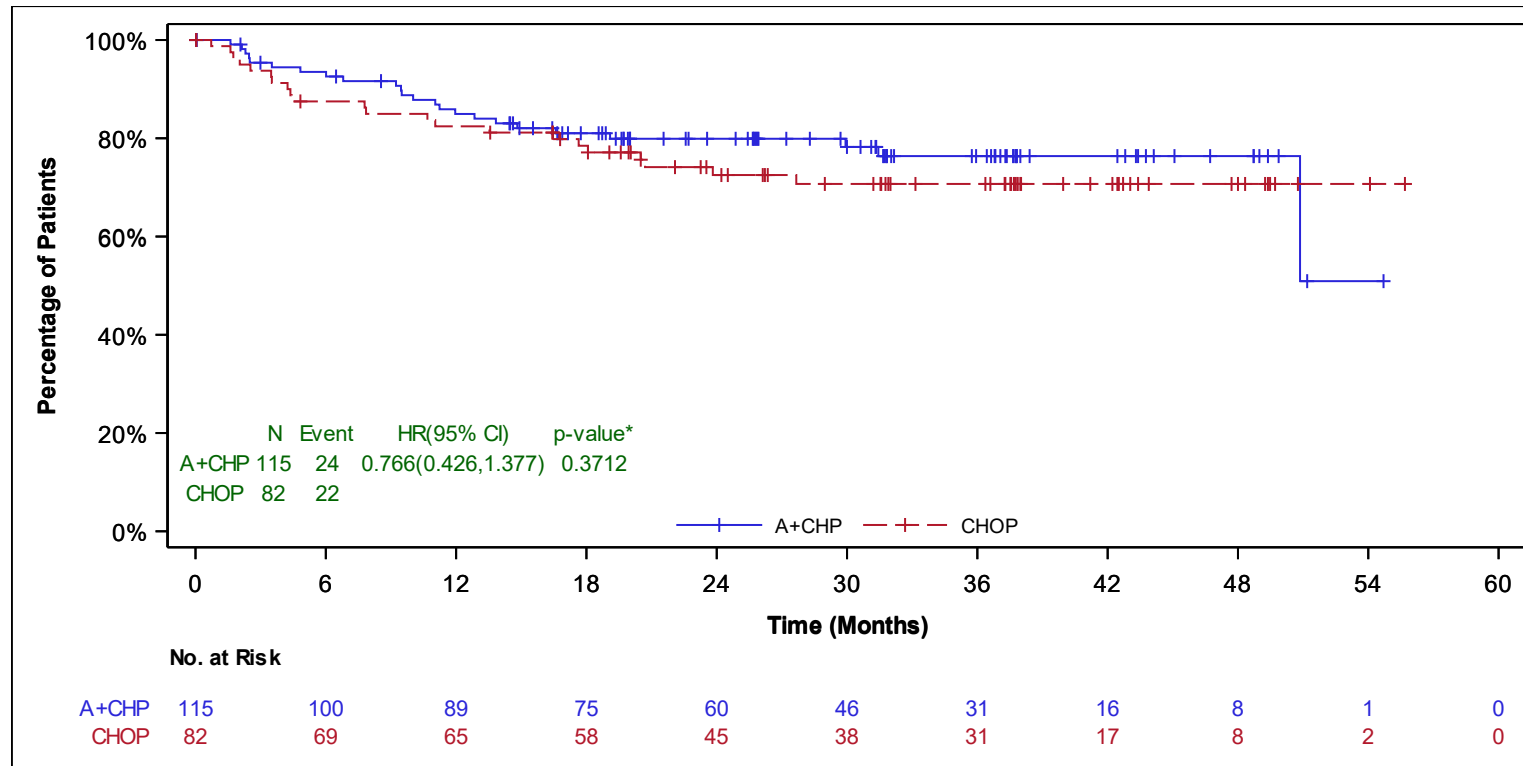


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zum Rezidiv von sALCL-Patienten mit CR bei EoT in der Studie ECHELON-2 (per IRF, Datenschnitt 15.08.2018)

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; CR: Vollständige Remission; EoT: Visite zum Behandlungsende; HR: Hazard Ratio; IRF: Unabhängiges Prüfkomitee

Ein Hazard Ratio <1 steht für einen Vorteil des A+CHP-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.3.5A-irf (15)

Die Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Rezidiv per IRF verlaufen in der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und der CHOP-Gruppe weitgehend parallel. Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen lassen sich nicht feststellen.

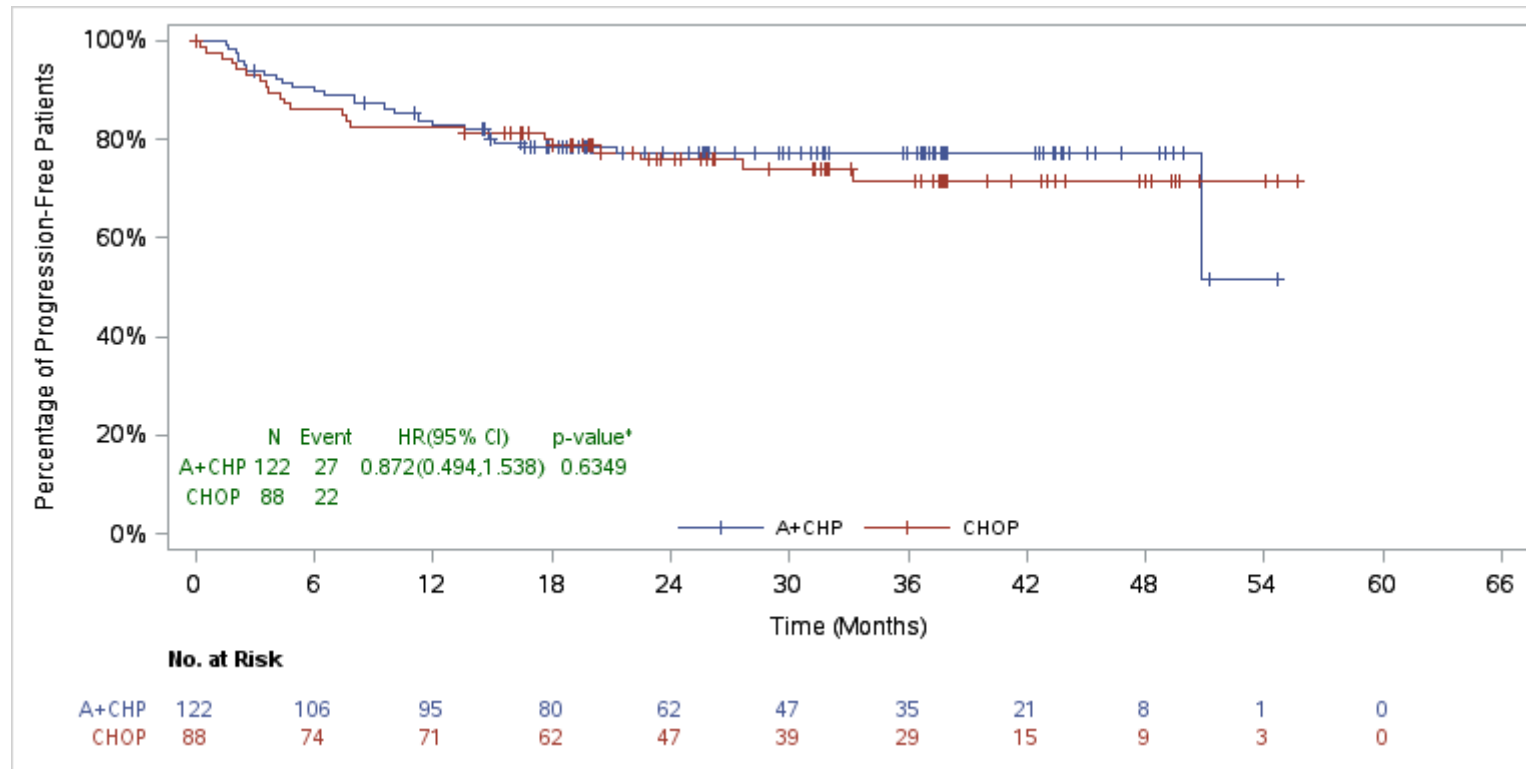


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zum Rezidiv von sALCL-Patienten mit CR bei EoT in der Studie ECHELON-2 (per Investigator, Datenschnitt 15.08.2018)

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; CR: Vollständige Remission; EoT: Visite zum Behandlungsende; HR: Hazard Ratio

Ein Hazard Ratio <1 steht für einen Vorteil des A+CHP-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.3.5A-inv (15)

Die Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Rezidiv per INV verlaufen in der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und der CHOP-Gruppe weitgehend parallel. Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen lassen sich nicht feststellen.

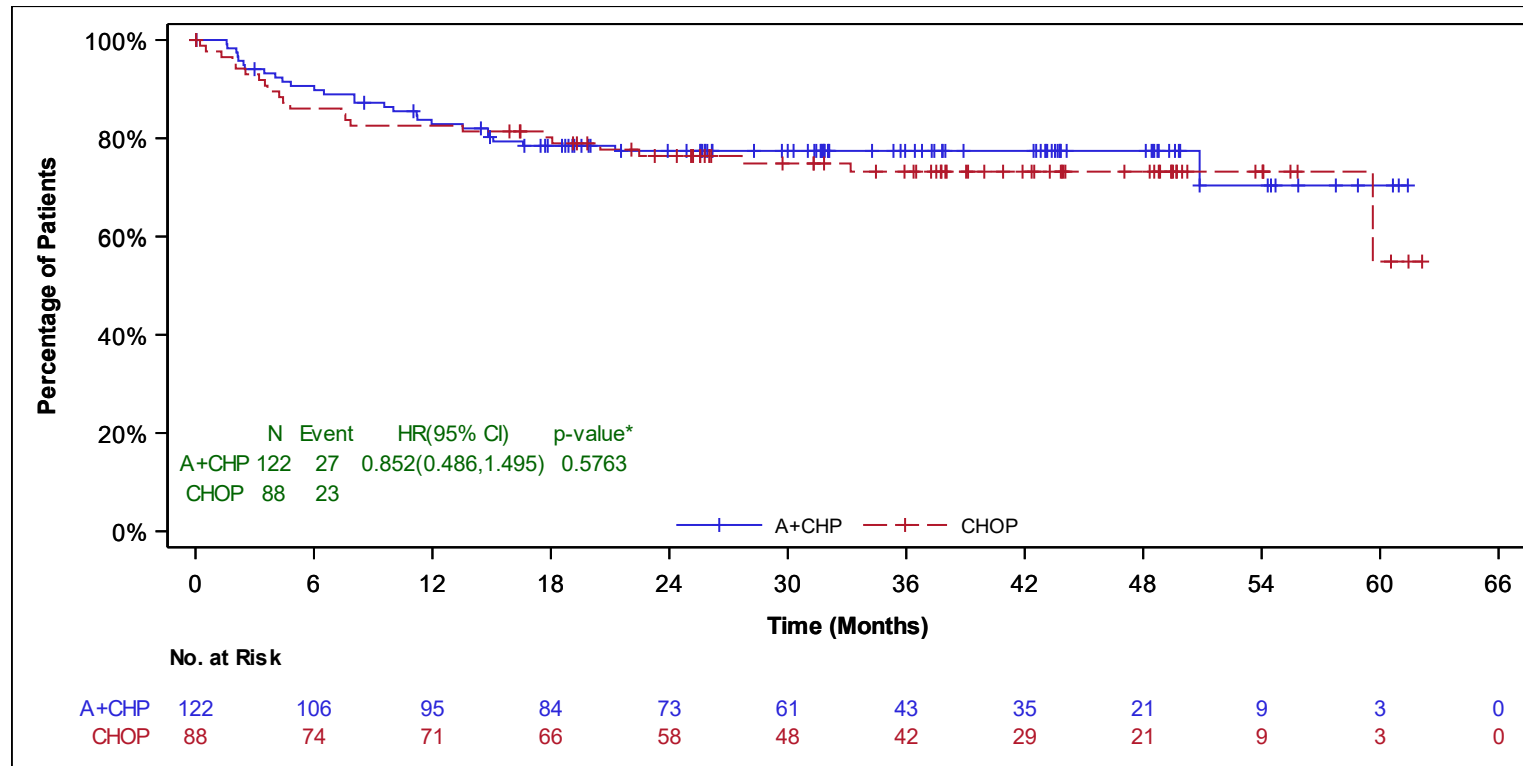


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zum Rezidiv von sALCL-Patienten mit CR bei EoT in der Studie ECHELON-2 (per Investigator, Datenschnitt 25.09.2019)

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; CR: Vollständige Remission; EoT: Visite zum Behandlungsende; HR: Hazard Ratio

Ein Hazard Ratio <1 steht für einen Vorteil des A+CHP-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.2.2.3.5A (15)

Die Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Rezidiv per INV verlaufen in der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und der CHOP-Gruppe weitgehend parallel. Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen lassen sich nicht feststellen.

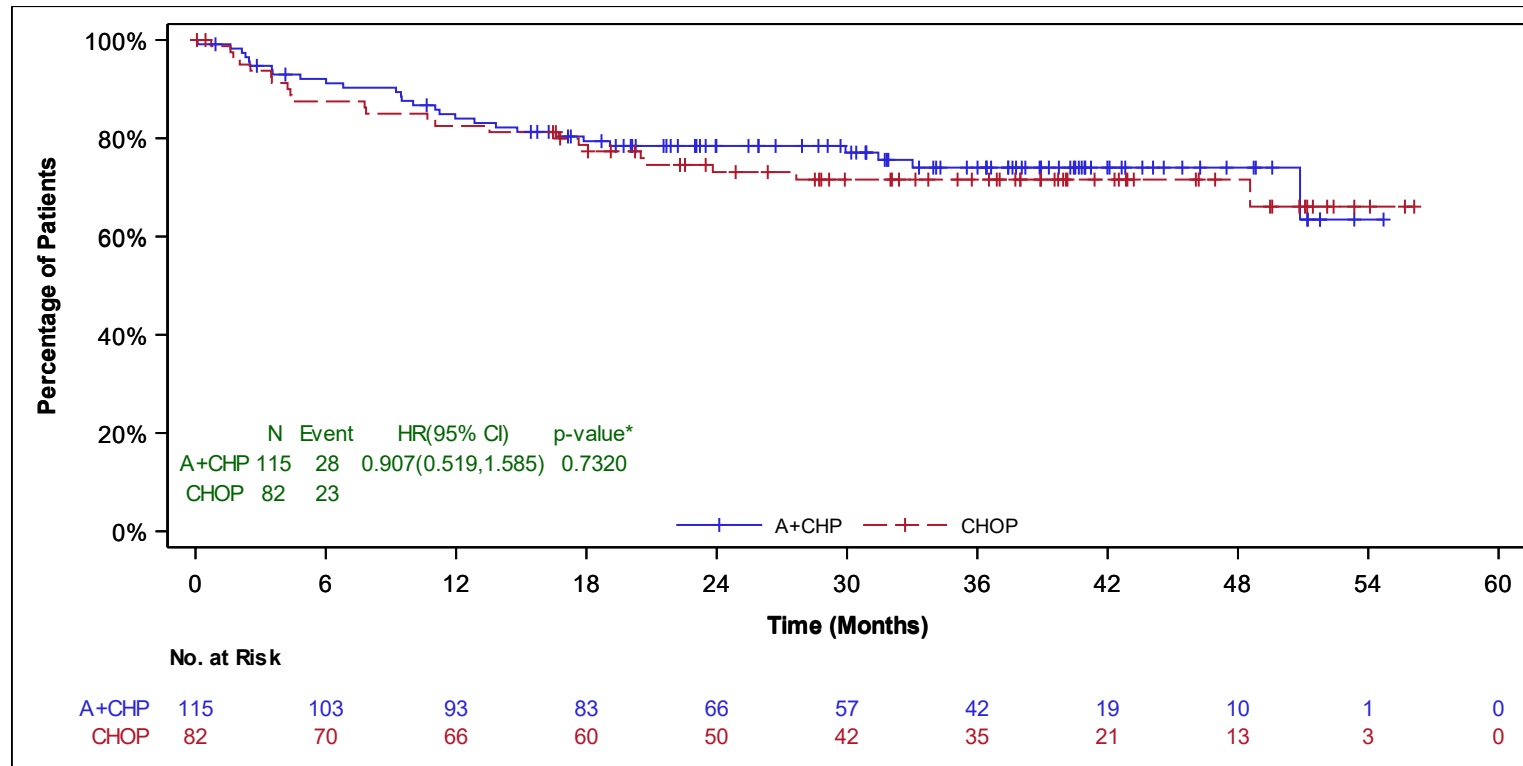


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Darstellung des rezidivfreien Überlebens von sALCL-Patienten mit CR bei EoT in der Studie ECHELON-2 (per IRF, Datenschnitt 15.08.2018)

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; CR: Vollständige Remission; EoT: Visite zum Behandlungsende; HR: Hazard Ratio; IRF: Unabhängiges Prüfkomitee

Ein Hazard Ratio <1 steht für einen Vorteil des A+CHP-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.3.10A-irf (15)

Die Kaplan-Meier-Kurven des rezidivfreien Überlebens (RFS) per IRF verlaufen in der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und der CHOP-Gruppe weitgehend parallel. Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen lassen sich nicht feststellen.

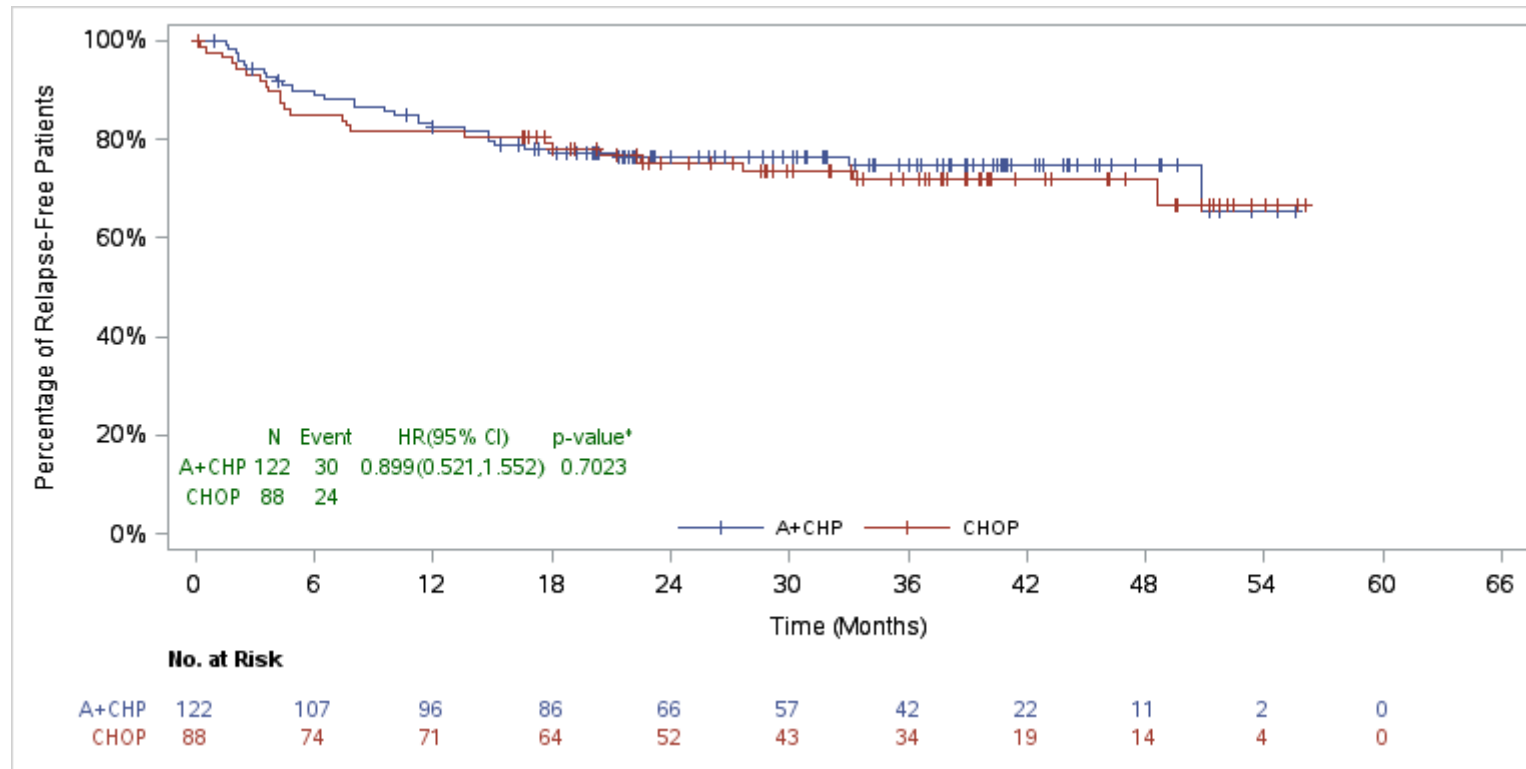


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Darstellung des rezidivfreien Überlebens von sALCL-Patienten mit CR bei EoT in der Studie ECHELON-2 (per Investigator, Datenschnitt 15.08.2018)

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; CR: Vollständige Remission; EoT: Visite zum Behandlungsende; HR: Hazard Ratio; IRF: Unabhängiges Prüfkomitee

Ein Hazard Ratio <1 steht für einen Vorteil des A+CHP-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.3.10A-inv (15)

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

Die Kaplan-Meier-Kurven des rezidivfreien Überlebens (RFS) per INV zum Datenschnitt vom 15.08.2018 verlaufen in der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und der CHOP-Gruppe weitgehend parallel. Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen lassen sich nicht feststellen.

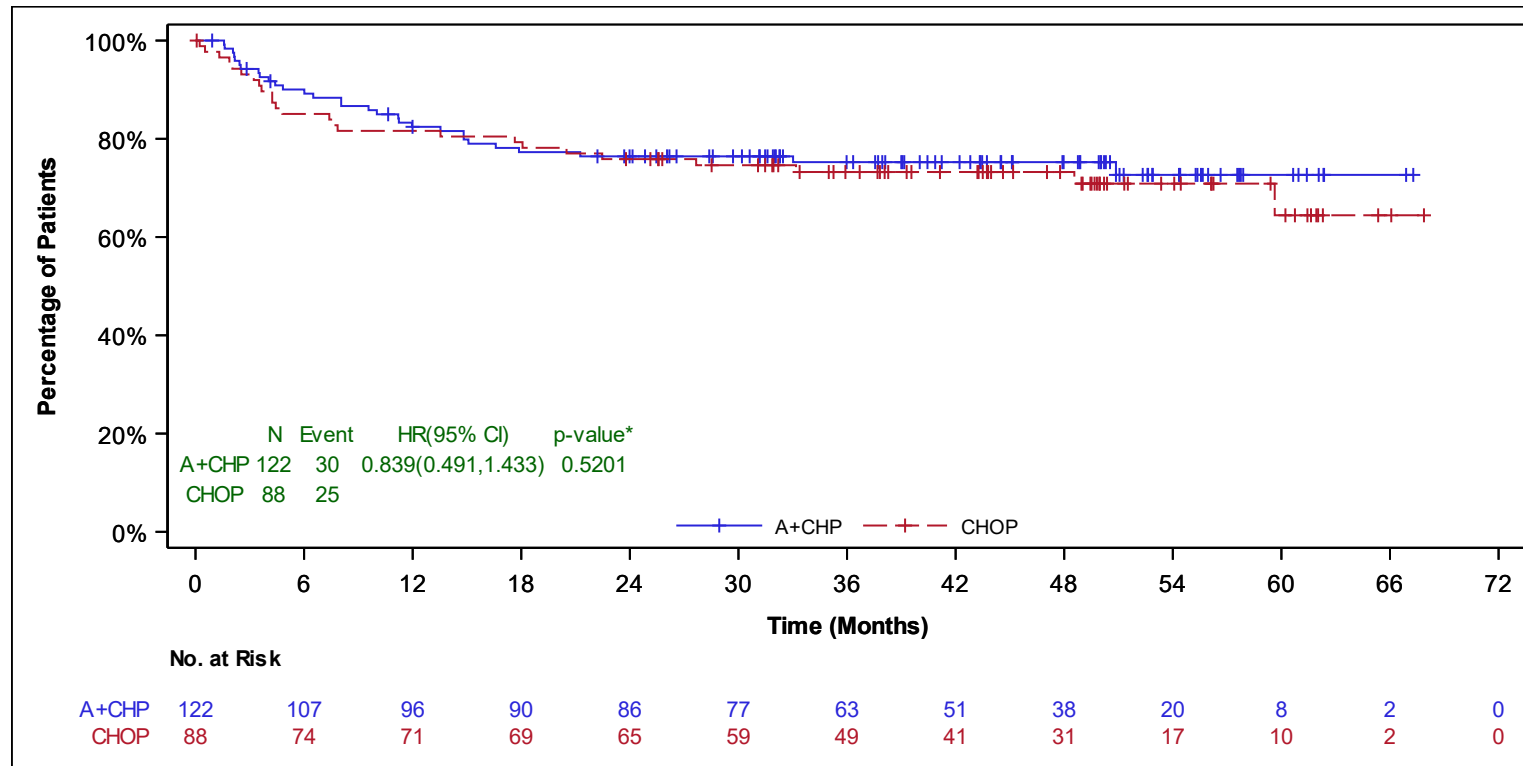


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Darstellung des rezidivfreien Überlebens von sALCL-Patienten mit CR bei EoT in der Studie ECHELON-2 (per Investigator, Datenschnitt 25.09.2019)

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; CR: Vollständige Remission; EoT: Visite zum Behandlungsende; HR: Hazard Ratio; IRF: Unabhängiges Prüfkomitee

Ein Hazard Ratio <1 steht für einen Vorteil des A+CHP-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.2.2.3.10A (15)

Die Kaplan-Meier-Kurven des rezidivfreien Überlebens (RFS) per INV zum Datenschnitt vom 25.09.2019 verlaufen in der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und der CHOP-Gruppe weitgehend parallel. Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen lassen sich nicht feststellen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da in diese Nutzenbewertung nur eine Studie eingeschlossen werden konnte, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Zur Übertragbarkeit der Studie ECHELON-2 insgesamt wird auf den Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

Die Komponenten des Endpunkts Rezidive wurden von einem zentralen, unabhängigen Prüfkomitee gemäß Leitlinien und den auch für Deutschland gültigen internationalen Standards erhoben (7). Die Ergebnisse der Auswertungen per Investigator sind vergleichbar und ebenfalls als valide anzusehen. Die Ergebnisse der Studie ECHELON-2 zum Endpunkt Rezidive lassen sich deshalb auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

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

4.3.1.3.1.2.5 Ereignisfreies Überleben (EFS) – RCT

Tabelle 4-38: Operationalisierung von ereignisfreiem Überleben (EFS)

Studie	Operationalisierung
ECHELON-2	<p>Das ereignisfreie Überleben (EFS) ist ein post hoc definierter Endpunkt der Studie ECHELON-2.</p> <p><u>Definition:</u> Das ereignisfreie Überleben ist als die Zeit ab Randomisierung bis zur Progression, zum Behandlungsende (EoT) ohne Erreichen einer vollständigen Remission (CR), zum Rezidiv nach CR bei EoT oder bis zum Tod jeder Ursache (was immer zuerst auftritt) definiert.</p> <p>Die Beurteilung des Krankheitsstatus erfolgte gemäß der allgemein anerkannten, von Cheson et al. 2007 publizierten revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome einer internationalen Arbeitsgruppe (7) durch ein unabhängiges Prüfkomitee (IRF), dessen Mitglieder für die Behandlungsallokation verblindet waren.</p> <p><u>Untersuchungen:</u> Die erforderlichen CT-Untersuchungen von Brust, Nacken, Abdomen und Becken fanden zu Baseline, am Ende von Zyklus 4 (Tag 15-21), am Ende des letzten geplanten Behandlungszyklus (Tag 15-21)/EoT sowie im Rahmen der dreimonatlichen Nachbeobachtungsuntersuchungen (ab 24 Monate 6-monatlich) statt. Zusätzlich waren PET-Untersuchungen zu Baseline, am Ende von Zyklus 4 (Tag 15-21) und am Ende des letzten geplanten Behandlungszyklus (Tag 15-21/EoT) vorgesehen. Weitere CT- und/oder PET-Untersuchungen konnten bei klinischer Indikation wie z.B. bei vermuteter Krankheitsprogression erfolgen.</p> <p><u>Zensierung:</u> Patienten ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Untersuchung zensiert.</p> <p><u>Analyse:</u> Der Endpunkt wurde bei allen Patienten der ITT-Population erhoben. Der Datenschnitt erfolgte am 15. August 2018. Für diese Nutzenbewertung wurde das ereignisfreie Überleben post-hoc in der zulassungskonformen Population (sALCL) analysiert.</p> <p>Auf der Basis des von der Zulassungsbehörde EMA angeforderten Datenschnitts am 25.09.2019 wurde eine weitere Analyse des EFS durchgeführt und in diesem Dossier präsentiert.</p> <p>Die Ereignisraten wurden für beide Behandlungsgruppen mittels Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt. Die dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle wurden unter Verwendung der komplementären Log-log-Transformation berechnet. Die Schätzung des Hazard Ratios erfolgte mittels Cox-Regression. Der p-Wert wurde mit einem stratifizierten Log-Rank-Test (Stratifizierungsfaktoren: ALK-positives sALCL: Ja/Nein; IPI Score: 0-1/2-3/4-5) ermittelt.</p>
<p>ALK: Alkalische Lymphomkinase; CR: Vollständige Remission; EFS: Ereignisfreies Überleben; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; EoT: Visite zum Behandlungsende; IPI: Internationaler prognostischer Index; ITT: Intention to treat; sALCL: systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom;</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ereignisfreies Überleben (EFS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ECHELON-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie ECHELON-2 war eine doppelblinde, aktiv kontrollierte, randomisierte Doppel-Dummy-Studie. Patienten, behandelnde Ärzte und IRF waren für die Behandlungsallokation des Patienten verblindet. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Erhebung des Endpunktes ereignisfreies Überleben (EFS) erfolgte post hoc. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Durch die Berücksichtigung der sALCL-ITT-Population liegt für diese Auswertung kein Randomisierungsbruch vor. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt ereignisfreies Überleben wird als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für ereignisfreies Überleben (EFS) aus der Studie ECHELON-2

ECHELON-2 Ereignisfreies Überleben	Brentuximab Vedotin plus CHP				Kontrolltherapie (CHOP)				Brentuximab Vedotin plus CHP vs. Kontrolltherapie (CHOP)	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median Monate [95 %-KI]	Drei-Jahres-EFS KM % [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median Monate [95 %-KI]	Drei-Jahres-EFS KM % [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert ^a
Datenschnitt 15.08.2018 ^b	162	75 (46)	48,20 [20,70; -]	53,4 [45,0; 61,1]	154	95 (62)	9,76 [5,82; 20,80]	37,2 [29,4; 45,0]	0,58 [0,42; 0,79]	0,0004
Datenschnitt 15.08.2018 ^c	162	70 (43)	55,66 [26,22; -]	57,2 [49,0; 64,6]	154	90 (58)	12,22 [7,16; 32,03]	41,4 [33,3; 49,2]	0,60 [0,44; 0,82]	0,0014
Datenschnitt 25.09.2019 ^c	162	70 (43)	55,66 [27,24; -]	57,4 [49,3; 64,8]	154	91 (59)	12,22 [7,16; 32,03]	42,0 [34,1; 49,8]	0,59 [0,43; 0,81]	0,0010

^a Stratifizierter Log-Rank-Test (Stratifizierungsfaktoren: ALK+ sALCL Ja/Nein; IPI-Score 0-1/2-3/4-5 bei Randomisierung)

^b per IRF

^c per Investigator

Ein Hazard Ratio <1 steht für einen Vorteil des Brentuximab Vedotin plus CHP-Arms.

sALCL: Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom; ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; EFS: Ereignisfreies Überleben; IPI: Internationaler prognostischer Index; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; NE: nicht erreicht; vs.: versus

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle t35.1.2.3.12, t35.1.2.3.12A, t35.2.2.3.12 (15)

Tabelle 4-41: Beobachtungsdauer, EFS-Ereignisse und zensierte Patienten

ECHELON-2	Datenschnitt 15.08.2018 per IRF		Datenschnitt 15.08.2018 per Investigator		Datenschnitt 25.09.2019 per Investigator	
	Brentuximab Vedotin plus CHP N=162	Kontrollthera- pie (CHOP) N=154	Brentuximab Vedotin plus CHP N=162	Kontrollthera- pie (CHOP) N=154	Brentuximab Vedotin plus CHP N=162	Kontrollthera- pie (CHOP) N=154
Mediane Beobachtungsdauer, Monate [95 %-KI]	35,91 [30,13; 36,14]	41,82 [36,04; 42,22]	35,88 [29,93; 41,49]	36,21 [35,35; 42,05]	41,36 [35,91; 44,88]	44,32 [41,89; 48,26]
EFS-Ereignisse, n (%)	75 (46)	95 (62)	70 (43)	90 (58)	70 (43)	91 (59)
Progression/Rezidiv	43 (27)	51 (33)	43 (27)	56 (36)	43 (27)	57 (37)
Tod jeder Ursache	12 (7)	18 (12)	9 (6)	14 (9)	9 (6)	14 (9)
Keine CR bei EoT	20 (12)	26 (17)	18 (11)	20 (13)	18 (11)	20 (13)
Zensierte Patienten, n (%)	87 (54)	59 (38)	92 (57)	64 (42)	92 (57)	63 (41)
CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CR: Vollständige Remission; EoT: Visite zum Behandlungsende; KI: Konfidenzintervall; EFS: Ereignisfreies Überleben Quelle: Zusatzanalysen, Tabellen t35.1.2.3.12, t35.1.2.3.12A, t35.2.2.3.12 (15)						

Datenschnitt vom 15.08.2018 (per IRF): Die Studie ECHELON-2 zeigte bei einer medianen Beobachtungsdauer von rund 36 Monaten (BV+CHP-Gruppe) bzw. 42 Monaten (CHOP-Gruppe) eine statistisch signifikante Verlängerung des ereignisfreien Überlebens bei Behandlung mit Brentuximab Vedotin in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (BV+CHP) im Vergleich zu Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (CHOP). Im BV+CHP-Arm hatten 75 (46 %) Patienten ein EFS-Ereignis im Vergleich zu 95 (62 %) Patienten im CHOP-Arm (Tabelle 4-40). Die Behandlung mit BV+CHP reduzierte das relative Risiko für ein EFS-Ereignis im Vergleich zu CHOP um 42 %. Das Hazard Ratio betrug 0,58 [95 %-KI: 0,42; 0,79], p=0,0004. Der Median betrug in der BV+CHP-Gruppe 48,20 Monate im Vergleich zu 9,76 Monaten in der CHOP-Gruppe. Das 3-Jahres-EFS betrug 53,4 % (BV+CHP) versus 37,2 % (CHOP).

Datenschnitt vom 15.08.2018 (per Investigator): Die Analyse des ereignisfreien Überlebens (EFS) per Investigator ergab vergleichbare Ergebnisse wie die Analyse per IRF.

Datenschnitt vom 25.09.2019 (per Investigator): Die Studie ECHELON-2 zeigte bei einer medianen Beobachtungsdauer von rund 41 Monaten (BV+CHP-Gruppe) bzw. 44 Monaten (CHOP-Gruppe) eine statistisch signifikante Verlängerung des ereignisfreien Überlebens bei Behandlung mit Brentuximab Vedotin in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (BV+CHP) im Vergleich zu Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (CHOP). Im BV+CHP-Arm hatten 70 (43 %) Patienten ein EFS-Ereignis im Vergleich zu 91 (59 %) Patienten im CHOP-Arm (Tabelle 4-40). Die Behandlung mit BV+CHP reduzierte das relative Risiko für ein EFS-Ereignis im Vergleich zu CHOP um 41 %. Das Hazard Ratio betrug 0,59 [95 %-KI: 0,43; 0,81], $p=0,0010$. Der Median betrug in der BV+CHP-Gruppe 55,66 Monate im Vergleich zu 12,22 Monaten in der CHOP-Gruppe. Das 3-Jahres-EFS betrug 57,4 % (BV+CHP) versus 42,0 % (CHOP).

Für die Reife dieser Daten spricht, dass im Vergleich zur EFS-Analyse vom 15.08.2018 auf Basis der Investigator-Beurteilung bis zum 25.09.2019 lediglich ein zusätzliches Ereignis (im CHOP-Arm) beobachtet wurde.

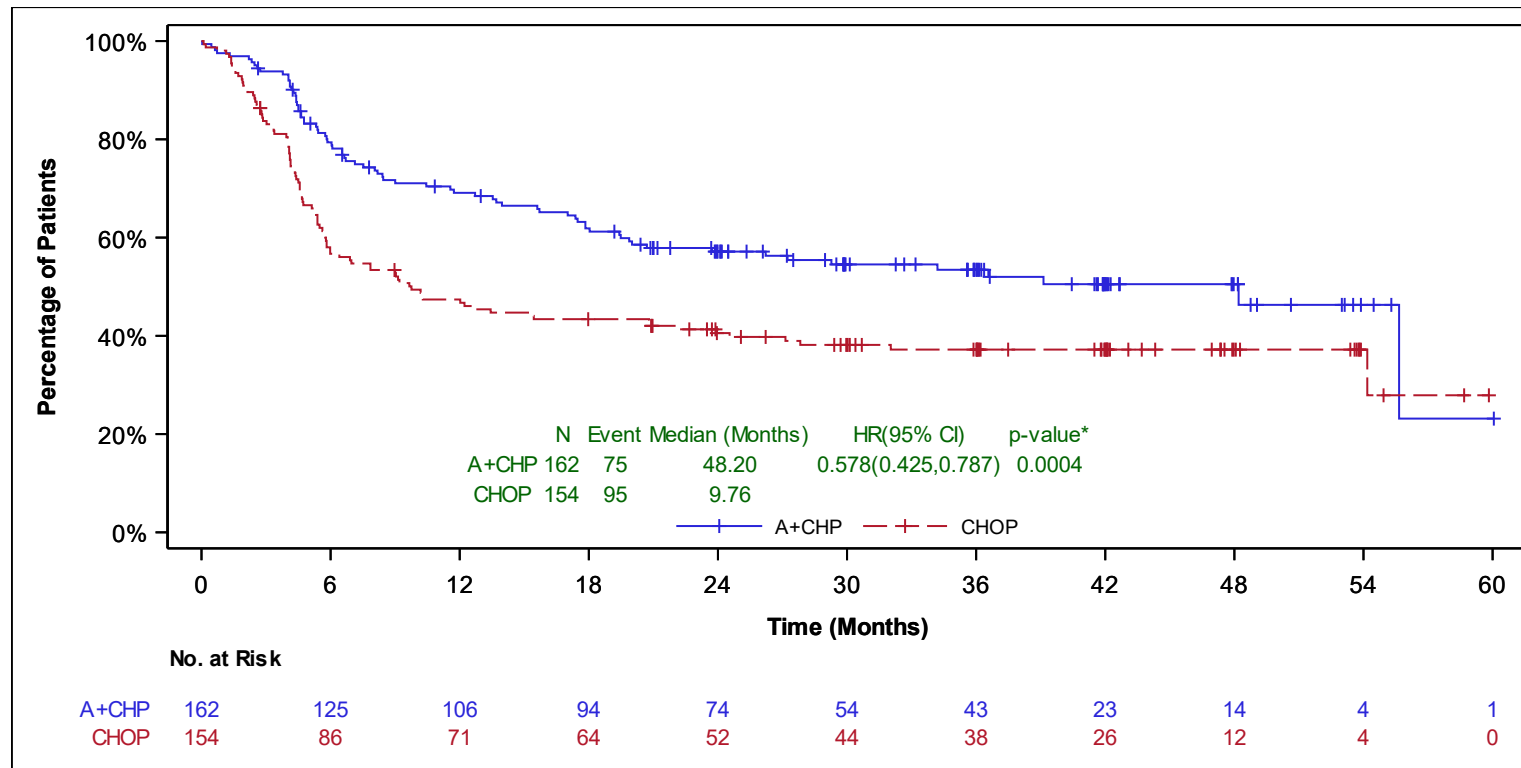


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Darstellung des ereignisfreien Überlebens per IRF von sALCL-Patienten in der Studie ECHELON-2 (Datenschnitt vom 15.08.2018)

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio

Ein Hazard Ratio <1 steht für einen Vorteil des A+CHP-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.3.12A-irf (15)

Die Kaplan-Meier-Kurve des ereignisfreien Überlebens per IRF (Abbildung 15) zeigt ab dem 2. Monat eine Separierung der beiden Studienarme zugunsten von Brentuximab Vedotin plus CHP (BV+CHP) im Vergleich zu CHOP. Mit zunehmender Studiendauer nimmt der EFS-Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bis zum 36. Monat weiter zu.

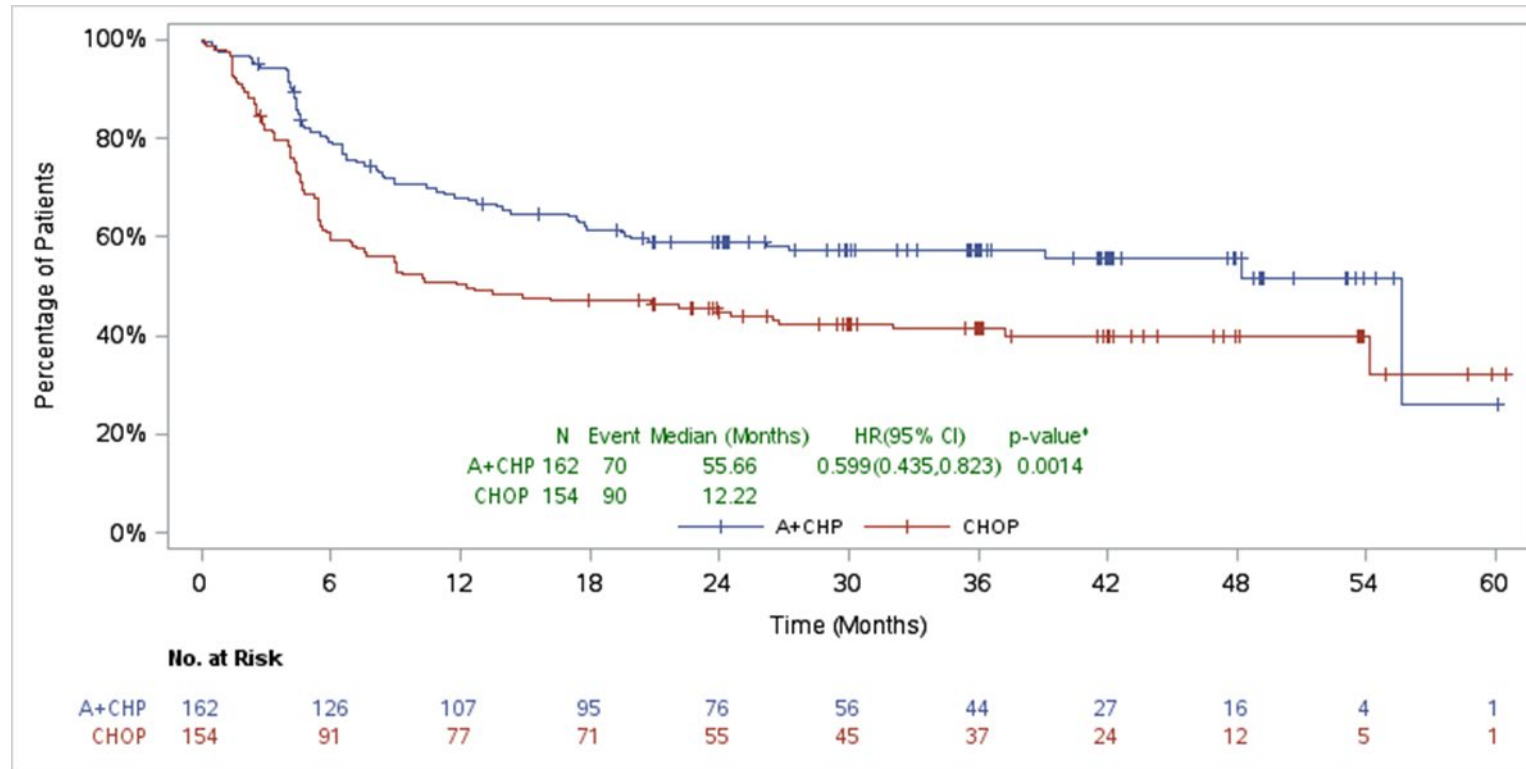


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Darstellung des ereignisfreien Überlebens per Investigator von sALCL-Patienten in der Studie ECHELON-2 (Datenschnitt vom 15.08.2018)

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio

Ein Hazard Ratio <1 steht für einen Vorteil des A+CHP-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.3.12A-inv (15)

Die Kaplan-Meier-Kurve des ereignisfreien Überlebens per Investigator (Abbildung 16) zeigt ab dem 2. Monat eine Separierung der beiden Studienarme zugunsten von Brentuximab Vedotin plus CHP (BV+CHP) im Vergleich zu CHOP. Mit zunehmender Studiendauer nimmt der EFS-Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bis zum 36. Monat weiter zu.

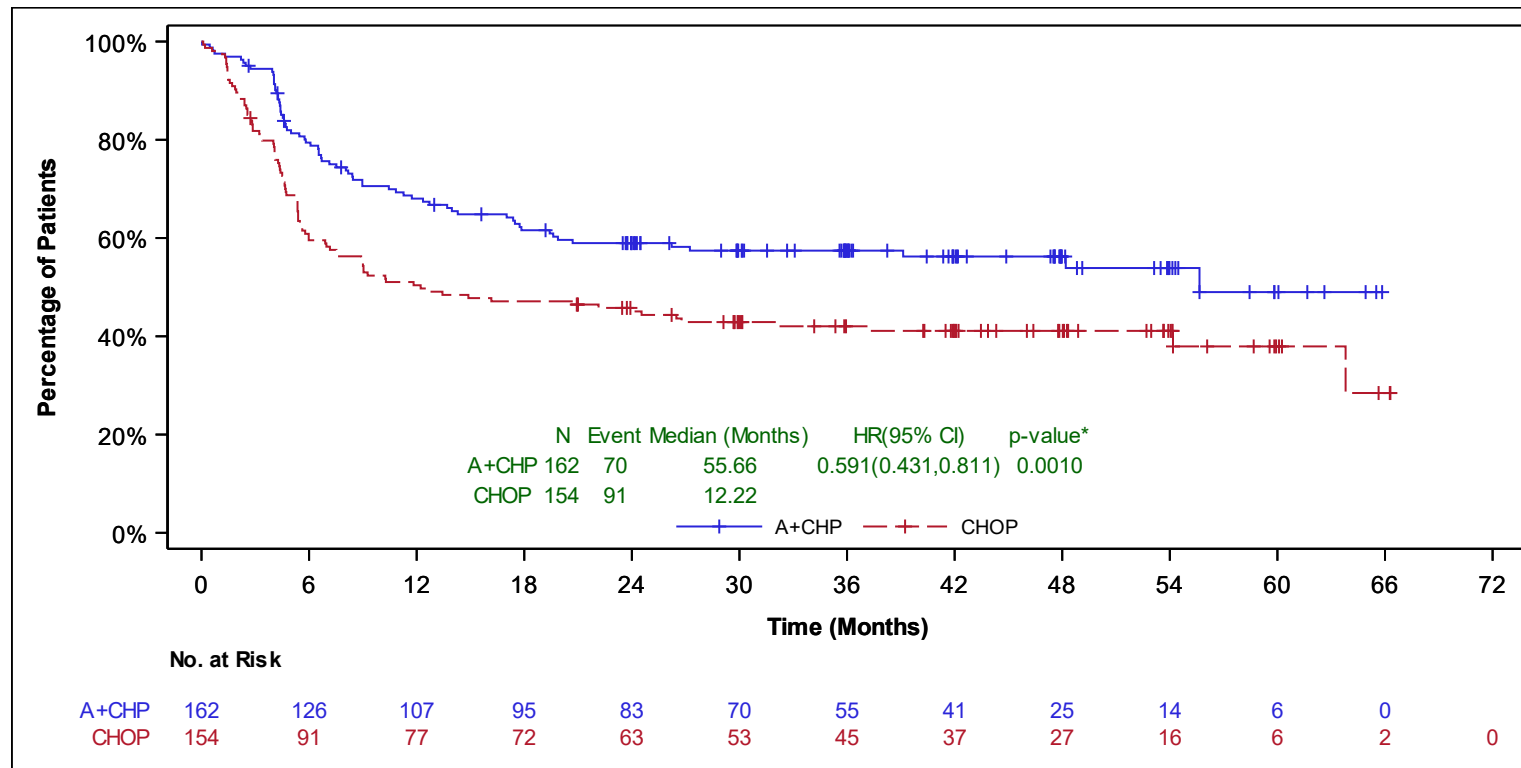


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Darstellung des ereignisfreien Überlebens von sALCL-Patienten per Investigator in der Studie ECHELON-2 (Datenschnitt vom 25.09.2019)

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio

Ein Hazard Ratio <1 steht für einen Vorteil des A+CHP-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.2.2.3.12A (15)

Die Kaplan-Meier-Kurve des ereignisfreien Überlebens per Investigator (Abbildung 17) zeigt ab dem 2. Monat eine Separierung der beiden Studienarme zugunsten von Brentuximab Vedotin plus CHP (BV+CHP) im Vergleich zu CHOP. Mit zunehmender Studiendauer nimmt der EFS-Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bis zum 36. Monat weiter zu.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da in diese Nutzenbewertung nur eine Studie eingeschlossen werden konnte, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Zur Übertragbarkeit der Studie ECHELON-2 insgesamt wird auf den Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

Die Komponenten des Endpunkts ereignisfreies Überleben wurden von einem zentralen, unabhängigen Prüfkomitee gemäß Leitlinien und den auch für Deutschland gültigen internationalen Standards erhoben (7). Es zeigte sich zum Zeitpunkt der primären Analyse ferner eine hohe Konkordanz zwischen den IRF-Auswertungen und den Auswertungen auf Basis der Erhebungen der Studienärzte (INV). Die Ergebnisse der Studie ECHELON-2 zum Endpunkt ereignisfreies Überleben lassen sich deshalb auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

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

4.3.1.3.1.2.6 Nachhaltige CR – RCT

Tabelle 4-42: Operationalisierung von nachhaltiger CR

Studie	Operationalisierung
ECHELON-2	<p>Der Endpunkt „nachhaltige CR“ ist ein post hoc analysierter Endpunkt der Studie ECHELON-2.</p> <p><u>Definition:</u> Der Endpunkt war definiert als der Anteil Patienten mit CR, die bis Beobachtungsende kein Rezidiv entwickelten, an der Gesamtzahl der Patienten der sALCL ITT-Population.</p> <p>Die Beurteilung des Krankheitsstatus (Rezidiv) erfolgte gemäß den allgemein anerkannten, von Cheson et al. 2007 publizierten revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome einer internationalen Arbeitsgruppe (7) durch ein unabhängiges Prüfkomitee (IRF), dessen Mitglieder für die Behandlungsallokation verblindet waren.</p> <p><u>Untersuchungen:</u> Die erforderlichen CT-Untersuchungen von Brust, Nacken, Abdomen und Becken fanden zu Baseline, am Ende von Zyklus 4 (Tag 15-21), am Ende des letzten geplanten Behandlungszyklus (Tag 15-21)/EoT sowie im Rahmen der dreimonatlichen Nachbeobachtungsuntersuchungen (ab 24 Monate 6-monatlich) statt. Zusätzlich waren PET-Untersuchungen zu Baseline, am Ende von Zyklus 4 (Tag 15-21) und am Ende des letzten geplanten Behandlungszyklus (Tag 15-21/EoT) vorgesehen. Weitere CT- und/oder PET-Untersuchungen konnten bei klinischer Indikation wie z.B. bei vermuteter Krankheitsprogression erfolgen.</p> <p><u>Analyse:</u> Der Endpunkt wurde bei Patienten der ITT-Population erhoben. Der Datenschnitt erfolgte am 15. August 2018. Für diese Nutzenbewertung wurde der Endpunkt nachhaltige CR post-hoc in der zulassungskonformen Population (sALCL) analysiert.</p> <p>Auf der Basis des von der Zulassungsbehörde EMA angeforderten Datenschnitts am 25.09.2019 wurde eine weitere Analyse der nachhaltigen CR (gemäß Investigator) durchgeführt und in diesem Dossier präsentiert.</p> <p>Relatives Risiko und p-Wert wurden mit dem Cochran-Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test (stratifiziert nach ALK-positiv sALCL: Ja/Nein und IPI score: 0-1/2-3/4-5 - jeweils bezogen auf die Randomisierung) berechnet. Odds Ratio, 95 % KI und p-Wert wurden mit einem stratifizierten logistischen Regressionsmodell berechnet. Die Berechnung der absoluten Differenzen und der zugehörigen 95 %-Konfidenzintervall erfolgte unstratifiziert.</p>
<p>CR: Vollständige Remission; CT: Computertomographie; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; EoT: Visite zum Behandlungsende; IRF: Unabhängiges Prüfkomitee; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; PET: Positronen-Emissionstomographie</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für nachhaltige CR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ECHELON-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie ECHELON-2 war eine doppelblinde, aktiv kontrollierte, randomisierte Doppel-Dummy-Studie. Patienten, behandelnde Ärzte und IRF waren für die Behandlungsallokation des Patienten verblindet. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Erhebung des Endpunktes nachhaltige CR erfolgte post hoc in der ITT-Population. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Durch die Berücksichtigung der ITT-Population liegt für diese Auswertung kein Randomisierungsbruch vor. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt nachhaltige CR wird insgesamt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für nachhaltige CR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ECHELON-2	Brentuximab Vedotin plus CHP		Kontrolltherapie (CHOP)		Brentuximab Vedotin plus CHP vs. Kontrolltherapie (CHOP)			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD, % [95 %-KI]	p-Wert ^a
Datenschnitt 15.08.2018 ^b	162	87 (54)	154	59 (38)	1,435 [1,13; 1,82]	2,087 [1,30; 3,35]	15,4 [4,5; 26,3]	0,0022
Datenschnitt 15.08.2018 ^c	162	92 (57)	154	64 (42)	1,390 [1,11; 1,74]	2,030 [1,27; 3,25]	15,2 [4,3; 26,1]	0,0030
Datenschnitt 25.09.2019 ^c	162	92 (57)	154	63 (41)	1,411 [1,13; 1,77]	2,094 [1,31; 3,36]	15,9 [5,0; 26,8]	0,0020

^a Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Chi-Quadrat-Test
^b Analyse gemäß IRF-Beurteilung
^c Analyse gemäß Investigator-Beurteilung (Prüfarzt)
 CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CR: Vollständige Remission; EoT: Visite zum Behandlungsende; IRF: Unabhängiges Prüfkomitee KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrate; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus
 Quelle: Zusatzanalysen Tabellen t35.1.2.4.6, t35.1.2.4.6A, t35.2.2.4.6 (15)

Datenschnitt 15.08.2018 (per IRF): Eine nachhaltige vollständige Remission (nachhaltige CR) hatten zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 15.08.2018 insgesamt 54 % der Patienten des Brentuximab Vedotin plus CHP-Arms und 38 % der Patienten des CHOP-Arms. Das entspricht einem relativen Risiko von 1,435 [95 %-KI: 1,13; 1,82], p=0,0022. Patienten des Brentuximab Vedotin plus CHP-Arms hatten eine mehr als 40 % höhere Chance für eine nachhaltige CR als Patienten des CHOP-Arms.

Datenschnitt 15.08.2018 (per Investigator): Eine nachhaltige vollständige Remission (nachhaltige CR) gemäß Prüfarztbeurteilung hatten zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 15.08.2018 insgesamt 57 % der Patienten des Brentuximab Vedotin plus CHP-Arms und 42 % der Patienten des CHOP-Arms. Das entspricht einem relativen Risiko von 1,390 [95 %-KI: 1,11; 1,74], p=0,0030. Patienten des Brentuximab Vedotin plus CHP-Arms hatten eine um 39 % höhere Chance für eine nachhaltige CR als Patienten des CHOP-Arms.

Datenschnitt 25.09.2019 (per Investigator): Zwischen dem 15.08.2018 und dem neuen Datenschnitt am 15.09.2019 wurde lediglich ein zusätzliches Ereignis im CHOP-Arm beobachtet. Eine nachhaltige vollständige Remission (nachhaltige CR) hatten zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 25.09.2019 insgesamt 57 % der Patienten des Brentuximab Vedotin plus CHP-Arms und 41 % der Patienten des CHOP-Arms. Das entspricht einem relativen Risiko von 1,411 [95 %-KI: 1,13; 1,77], $p=0,0020$. Patienten des Brentuximab Vedotin plus CHP-Arms hatten eine um 41 % höhere Chance für eine nachhaltige CR als Patienten des CHOP-Arms.

Für die Reife dieser Daten spricht, dass im Vergleich zur Analyse vom 15.08.2018 auf Basis der Investigator-Beurteilung bis zum 25.09.2019 lediglich ein zusätzliches Ereignis (im CHOP-Arm) beobachtet wurde.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da in diese Nutzenbewertung nur eine Studie eingeschlossen werden konnte, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Komponenten des Endpunkts nachhaltige CR wurden von einem zentralen, unabhängigen Prüfkomitee gemäß Leitlinien und den auch für Deutschland gültigen internationalen Standards erhoben (7). Es zeigte sich zum Zeitpunkt der primären Analyse ferner eine hohe Konkordanz zwischen den IRF-Auswertungen und den Auswertungen auf Basis der Erhebungen der Studienärzte (INV). Die Ergebnisse der Studie ECHELON-2 zum Endpunkt nachhaltige CR lassen sich deshalb auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

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

4.3.1.3.1.2.7 Zeit bis zur vollständigen Besserung der B-Symptomatik – RCT

Tabelle 4-45: Operationalisierung von Zeit bis zur vollständigen Besserung der B-Symptomatik

Studie	Operationalisierung
ECHELON-2	<p>Der Endpunkt Zeit bis zur vollständigen Besserung der B-Symptomatik ist ein post hoc definierter Endpunkt der Studie ECHELON-2</p> <p><u>Definition:</u> Der Endpunkt wurde als Zeit ab Randomisierung bis zur vollständigen Besserung aller zu Baseline festgestellter B-Symptome definiert.</p> <p><u>Erhebung:</u> Das Vorliegen von B-Symptomen wurden bei jeder Visite erfasst (lymphoma assessment).</p> <p><u>Analysen:</u> Die Analysen erfolgten in der ITT-Population bei Patienten mit B-Symptomen zu Baseline. Der Datenschnitt war am 15. August 2018.</p> <p>Die Ereignisraten wurden für beide Behandlungsgruppen mittels Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt. Die dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle wurden unter Verwendung der komplementären Log-log-Transformation berechnet. Die Schätzung des Hazard Ratios erfolgte mittels Cox-Regression. Der p-Wert wurde mit einem stratifizierten Log-Rank-Test (Stratifizierungsfaktoren: ALK-positives sALCL: Ja/Nein; IPI Score: 0-1/2-3/4-5) ermittelt.</p>
<p>ALK: Anaplastische Lymphomkinase; IPI: Internationaler prognostischer Index; ITT: Intention to treat; sALCL: systemisches großzelliges anaplastisches Lymphom</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur vollständigen Besserung der B-Symptomatik in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ECHELON-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie ECHELON-2 war eine doppelblinde, aktiv kontrollierte, randomisierte Doppel-Dummy-Studie. Patienten, behandelnde Ärzte und IRF waren für die Behandlungsallokation

des Patienten verblindet. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Analyse des Endpunktes B-Symptome erfolgte post hoc. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben und die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotential des Endpunkts wird als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Zeit bis zur vollständigen Besserung der B-Symptomatik aus der Studie ECHELON-2

ECHELON-2 Endpunkt	Brentuximab Vedotin plus CHP				Kontrolltherapie (CHOP)				Brentuximab Vedotin plus CHP vs. Kontrolltherapie (CHOP)	
	N ^a mit Ereignis n (%)	Median Monate [95 %-KI]	2-Monatsrate ^b KM % [95 %-KI]		N ^a mit Ereignis n (%)	Median Monate [95 %-KI]	2-Monatsrate ^b KM % [95 %-KI]		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert ^c
Zeit bis zur vollständigen Besserung der B-Symptomatik	44 39 (89)	1,45 [1,41; 1,48]	22,5 [11,2; 36,3]		54 46 (85)	1,41 [1,41; 1,48]	28,9 [17,0 41,8]		0,89 [0,55; 1,44]	0,5860

^a Patienten mit B-Symptomen
^b Patienten mit B-Symptomen nach 2 Monaten
^c Stratifizierter Log-Rank-Test (Stratifizierungsfaktoren: ALK+ sALCL Ja/Nein; IPI-Score 0-1/2-3/4-5 bei Randomisierung)
 Ein Hazard Ratio >1 steht für einen Vorteil des Brentuximab plus CHP-Arms.
 sALCL: Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom; ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; IPI: Internationaler prognostischer Index; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; vs.: versus
 Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle t35.1.2.3.9 (15)

In der Studie ECHELON-2 berichteten 44 Patienten der BV+CHP-Gruppe und 54 Patienten der CHOP-Gruppe über B-Symptome. Diese B-Symptome bildeten sich in beiden Behandlungsgruppen in vergleichbarer Weise zurück. In der A-CHP-Gruppe erfolgte bei 39 Patienten (89 %) und in der CHOP-Gruppe bei 46 Patienten (85 %) eine vollständige Besserung von B-Symptomen. Die mediane Zeit bis zur vollständigen Besserung der B-Symptomatik betrug 1,45 Monate (BV+CHP-Gruppe) bzw. 1,41 Monate (CHOP-Gruppe). Der Unterschied war nicht statistisch signifikant (Hazard Ratio: 0,89 [95 %-KI: 0,55; 1,44], p=0,5860).

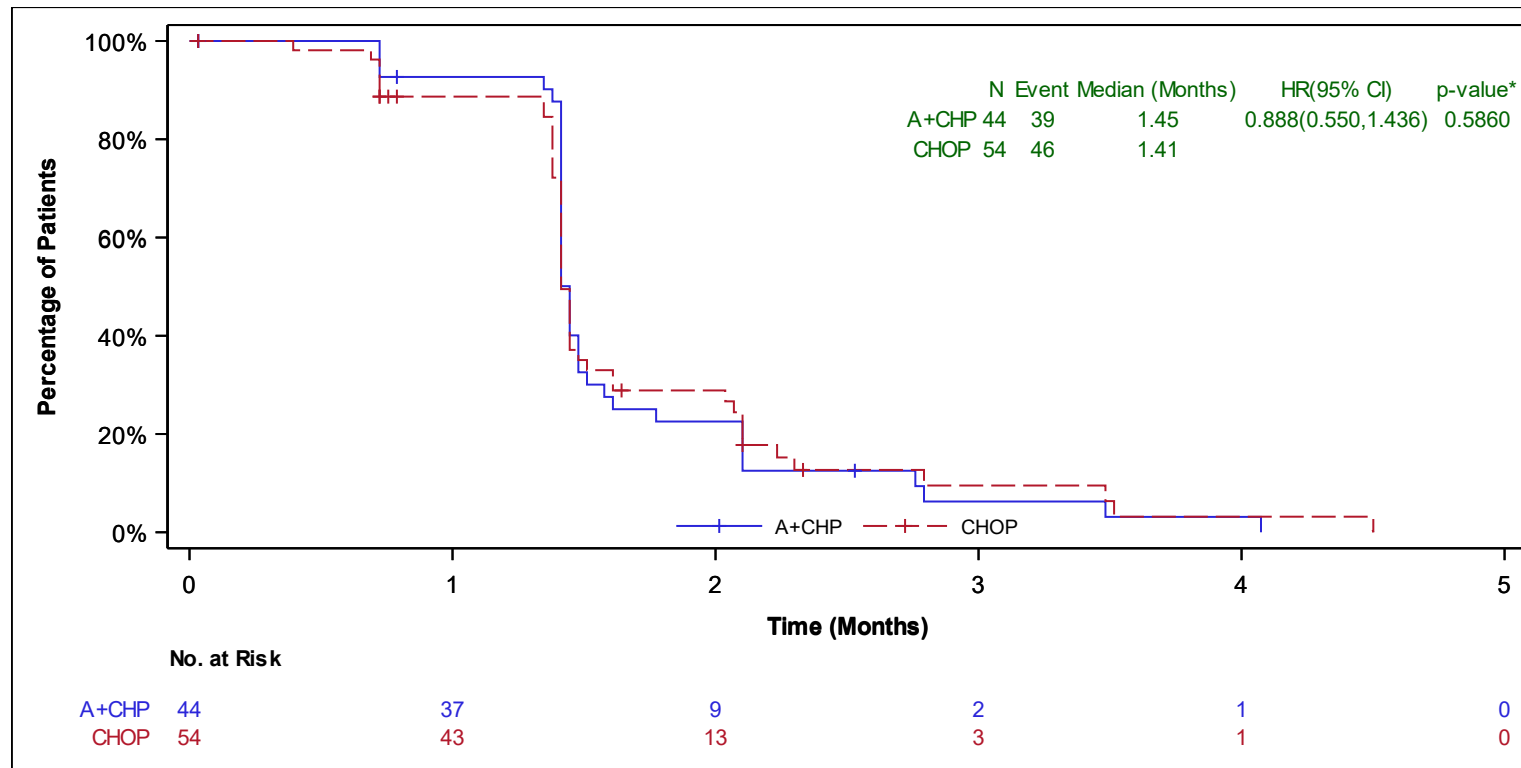


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur vollständigen Besserung der B-Symptomatik von sALCL-Patienten in der Studie ECHELON-2

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio

Ein Hazard Ratio >1 steht für einen Vorteil des A+CHP-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.3.9a (15)

Die Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur vollständigen Besserung der B-Symptomatik (Abbildung 18) verläuft in beiden Behandlungsgruppen weitgehend parallel. Relevante Unterschiede sind nicht zu erkennen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da in diese Nutzenbewertung nur eine Studie eingeschlossen werden konnte, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Zur Übertragbarkeit der Studie ECHELON-2 insgesamt wird auf den Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

Der Endpunkt Zeit bis zur vollständigen Besserung der B-Symptomatik wurde durch die Prüfarzte während der Visiten im Rahmen der Erfassung des Gesundheitszustands erhoben. Dieses Vorgehen entspricht dem deutschen Versorgungskontext. Die Ergebnisse der Studie ECHELON-2 zum Endpunkt Zeit bis zur vollständigen Besserung der B-Symptomatik lassen sich deshalb auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

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

4.3.1.3.1.2.8 Symptomskalen (EORTC QLQ-C30) – RCT

Tabelle 4-48: Operationalisierung Symptomskalen (EORTC QLQ-C30)

Studie	Operationalisierung
ECHELON-2	<p>Die Ausprägung der Morbidität wurde mit dem EORTC QLQ-C30-Fragebogen, Version 3.0 (Symptomskalen) erhoben. Der EORTC QLQ-C30 wurde als explorativer Endpunkt in der Studie ECHELON-2 erhoben.</p> <p><u>Definition:</u> Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen wurde entwickelt, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Krebs-Patienten, die an klinischen Studien teilnehmen, zu erfassen. Die aktuelle Standardversion ist die Version 3.0</p> <p>Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen enthält 30 Fragen, die fünf funktionellen Skalen (kognitive Funktion, emotionale Funktion, physische Funktion, Rollenfunktion, soziale Funktion), drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen), sechs Einzelsymptomen (Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö, Dyspnoe, finanzielle Schwierigkeiten, Schlaflosigkeit) und einer allgemeinen Gesundheitsstatus/QL-Skala zugeordnet werden. Jede der 30 Fragen wird nur in einer Skala berücksichtigt.</p> <p>In dieser Nutzenbewertung werden die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 im Rahmen</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>der Nutzendimension Morbidität präsentiert. Die funktionellen Skalen und die Skala für den allgemeinen Gesundheitsstatus/QoL werden der Nutzendimension Lebensqualität zugeordnet und dort dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1).</p> <p>Die Fragen zu Symptom-Skalen beantworten die Patienten anhand einer vierstufigen Skala: „Überhaupt nicht“ = 1 Punkt, „Wenig“ = 2 Punkte, „Mäßig“ = 3 Punkte; „Sehr“ = 4 Punkte. Die Auswertung der EORTC QLQ-C30-Symptomskalen erfolgt entsprechend des Scoring Materials in zwei Schritten (23): Zunächst werden die Einzelwerte addiert und ein Rohwert ermittelt. Die Rohwerte werden durch lineare Transformation in eine Skala von 0-100 umgewandelt. Höhere Werte von Symptomskalen/Symptomen bedeuten eine stärker ausgeprägte Symptomatik.</p> <p>Als auch vom G-BA anerkannte Grenze für klinische Relevanz (validierte Minimal Important Difference, MID) gilt eine Veränderung der Skalen um 5-10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert (11, 36). Im Sinne einer konservativen Auswertung wird die Veränderung um 10 Punkte dargestellt.</p> <p><u>Erhebung:</u> Den EORTC QLQ-C30-Fragebogen, Version 3.0, füllten die Patienten am Tag 1 eines jeden Behandlungszyklus, bei EoT (30-37 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation) und bei den Nachbeobachtungsvisiten (9, 12, 15, 18, 21, 24 und 30 Monate), jedoch nur bis Progression, Tod oder bis 30 Monate nach Erhalt der ersten Dosis der Studienbehandlung aus.</p> <p><u>Analyse:</u> Die Analysen wurden in der ITT-Population bei Patienten mit Baseline- plus mindestens einer Post-Baseline-Untersuchung durchgeführt. Der Datenschnitt erfolgte am 15.08.2018. Für diese Nutzenbewertung wurde der EORTC QLQ-C30 post-hoc in der zulassungskonformen Population (sALCL) analysiert.</p> <p>Zeit bis zur bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung um 10 Punkte (MID): Die Ereignisraten wurden für beide Behandlungsgruppen mittels Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt. Die dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle wurden unter Verwendung der komplementären Log-log-Transformation berechnet. Die Schätzung des Hazard Ratios erfolgte mittels Cox-Regression. Der p-Wert wurde mit einem stratifizierten Log-Rank-Test (Stratifizierungsfaktoren: ALK-positives sALCL: Ja/Nein; IPI Score: 0-1/2-3/4-5) ermittelt</p> <p>MMRM-Analyse: Die Analyse der longitudinal erhobenen Symptomskalen erfolgte zusätzlich mittels MMRM unter Einschluss des Patienten als zufälligem Effekt. Für diese Analysen wurden Patienten der ITT-Population berücksichtigt, die bei Baseline mindestens einen Subskalenwert aufwiesen und die mindestens an einer Visite nach Baseline teilnahmen. Die Ergebnisse werden über den gesamten Messzeitraum als adjustierte Mittelwertdifferenz (least squares mean difference) mit 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert dargestellt. Zusätzlich werden jeweils standardisierte mittlere Differenzen inklusive 95 %-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt. Je nach Effektrichtung wird eine Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 für das 95 %-KI von Hedges' g verwendet, um die Relevanz einer statistisch signifikanten mittleren Differenz zu beurteilen.</p> <p>Dargestellt werden die Ergebnisse der MMRM-Analysen während der Studienbehandlung bis EoT (bis EOT) und die Ergebnisse der MMRM-Analysen während der gesamten Beobachtungszeit (Gesamt).</p> <p>Die Berechnung der Rücklaufquoten basiert auf der Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt lebenden Patienten.</p>
	<p>ALK: Anaplastische Lymphomkinase; QLQ-C30: Lebensqualitätsfragebogen C30; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EoT: Visite zum Behandlungsende; IPI: Internationaler prognostischer Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; QoL: Lebensqualität; sALCL: systemisches großzelliges anaplastisches Lymphom</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomskalen (EORTC QLQ-C30) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ECHELON-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie ECHELON-2 war eine doppelblinde, aktiv kontrollierte, randomisierte Doppel-Dummy-Studie. Patienten, behandelnde Ärzte und IRF waren für die Behandlungsallokation des Patienten verblindet. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die für die Behandlungsallokation verblindeten Patienten füllten bei jeder Visite vor der Durchführung aller anderen Studienaktivitäten die Fragebögen aus. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Symptome wird deshalb insgesamt als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-50: Rücklaufquoten des Lebensqualitätsfragebogens EORTC QLQ-C30

Studie ECHELON-2, zulassungskonforme Population (sALCL)	Brentuximab Vedotin plus CHP N=162		Kontrolltherapie (CHOP) N=154	
	Patienten ¹ n	Rücklaufquote n (%)	Patienten ¹ n	Rücklaufquote n (%)
Studienbeginn	162	156 (96,3)	154	149 (96,8)
Zyklus 2	159	155 (97,5)	151	143 (94,7)
Zyklus 3	159	153 (96,2)	148	136 (91,9)
Zyklus 4	158	150 (94,9)	145	131 (90,3)
Zyklus 5	157	143 (91,1)	142	123 (86,6)
Zyklus 6	157	145 (92,4)	141	117 (83,0)
Zyklus 7	157	35 (22,3)	140	33 (23,6)

Studie ECHELON-2, zulassungskonforme Population (sALCL)	Brentuximab Vedotin plus CHP N=162		Kontrolltherapie (CHOP) N=154	
	Patienten ¹ n	Rücklaufquote n (%)	Patienten ¹ n	Rücklaufquote n (%)
Zyklus 8	157	30 (19,1)	140	33 (23,6)
EoT	157	137 (87,3)	140	108 (77,1)
Langzeitnachbeobachtung 9 Monate	150	107 (71,3)	126	88 (69,8)
Langzeitnachbeobachtung 12 Monate	148	111 (75,0)	126	81 (64,3)
Langzeitnachbeobachtung 15 Monate	147	103 (70,1)	125	82 (65,5)
Langzeitnachbeobachtung 18 Monate	147	98 (66,7)	124	83 (66,9)
Langzeitnachbeobachtung 21 Monate	147	88 (59,9)	124	76 (61,3)
Langzeitnachbeobachtung 24 Monate	146	88 (60,3)	123	72 (58,5)
Langzeitnachbeobachtung 30 Monate	145	33 (22,8)	123	26 (21,1)
In der Auswertung mindestens berücksichtigt (Baseline-Wert und mind. ein Folgewert)				
MMRM-Analyse	162	151 (93,2)	154	144 (93,5)
MID-Analyse	162	151 (93,2)	154	144 (93,5)
¹ Lebende Patienten, verstorbene Patienten wurden von der Gesamtzahl der Patienten abgezogen. CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Lebensqualitätsfragebogen C30; EoT: Visite zum Behandlungsende; MID: Minimal Important Difference; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 35.1.2.7.23 (15)				

Die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30-Fragebogens lagen bis zum Behandlungsende (EoT) in beiden Studienarmen oberhalb von 70 %. Patienten, die zum Erhebungszeitpunkt verstorben waren, wurden in dieser Berechnung nicht berücksichtigt. Bei den Rücklaufquoten für die Zyklen 7 und 8 ist zu berücksichtigen, dass – wie präspezifiziert festgelegt - nur ein geringer Teil der Patienten mehr als 6 Behandlungszyklen erhalten hat (siehe Tabelle 4-14).

Nach Behandlungsende wurde der Schwellenwert von 70 % Rücklaufquote in der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe nur noch zu den Zeitpunkten 9, 12 und 15 Monate Nachbeobachtung und in der Kontrollgruppe gar nicht mehr erreicht. Danach lagen die Rücklaufquoten unter 70 %. Deshalb wird die MMRM-Analyse über die gesamte Beobachtungsperiode lediglich ergänzend dargestellt.

In die MMRM-Analysen und die MID-Analysen wurden mindestens 93,2 % der Brentuximab Vedotin plus CHP-Patienten und 93,5 % der CHOP-Patienten eingeschlossen.

Die Einzelergebnisse zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten sind in Anhang 4-G abgelegt.

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

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Symptome mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM)

Studie: ECHELON-2	Brentuximab Vedotin plus CHP				Kontrolltherapie (CHOP)				Brentuximab Vedotin plus CHP vs. Kontrolltherapie (CHOP)		
	Symptom	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Veränderung MWD (SD)	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Veränderung MWD (SD)	MWD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g, SMD [95 %-KI]
Fatigue											
Bis EoT	156	41,52 (30,790)	153	-7,9 (18,26)	151	41,87 (29,044)	146	-10,0 (18,40)	2,13 [-2,03; 6,29] 0,3153	0,12 [-0,11; 0,34]	
Gesamt	156	41,52 (30,790)	153	-12,4 (16,85)	151	41,87 (29,044)	146	-14,8 (17,16)	2,43 [-1,43; 6,29] 0,2172	0,14 [-0,08; 0,37]	
Schmerz											
Bis EoT	156	39,42 (32,851)	153	-17,8 (18,28)	151	37,86 (33,274)	146	-22,0 (18,44)	4,21 [0,04; 8,37] 0,0480	0,23 [0,00; 0,46]	
Gesamt	156	39,42 (32,851)	153	-20,2 (17,19)	151	37,86 (33,274)	146	-23,4 (17,54)	3,27 [-0,67; 7,21] 0,1042	0,19 [-0,04; 0,41]	
Übelkeit und Erbrechen											
Bis EoT	156	9,40 (20,841)	153	-0,2 (8,88)	151	7,95 (18,342)	146	-3,0 (8,96)	2,77 [0,74; 4,79] 0,0076	0,31 [0,08; 0,54]	
Gesamt	156	9,40 (20,841)	153	-2,5 (6,38)	151	7,95 (18,342)	146	-4,6 (6,58)	2,05 [0,57; 3,52] 0,0065	0,31 [0,09; 0,54]	

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

Studie: ECHELON-2	Brentuximab Vedotin plus CHP				Kontrolltherapie (CHOP)				Brentuximab Vedotin plus CHP vs. Kontrolltherapie (CHOP)		
	Symptom	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Veränderung MWD (SD)	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Veränderung MWD (SD)	MWD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g, SMD [95 %-KI]
Dyspnoe											
Bis EoT	155	19,14 (27,641)	151	-3,0 (16,73)	151	18,32 (26,300)	146	-4,1 (16,91)	1,11 [-2,72; 4,94] 0,5702	0,07 [-0,16; 0,29]	
Gesamt	155	19,14 (27,641)	151	-5,0 (14,30)	151	18,32 (26,300)	146	-5,8 (14,67)	0,85 [-2,45; 4,15] 0,6141	0,06 [-0,17; 0,29]	
Schlaflosigkeit											
Bis EoT	156	42,52 (34,615)	152	-17,4 (21,83)	151	39,07 (33,280)	146	-16,6 (22,04)	-0,84 [-5,83; 4,16] 0,7425	-0,04 [-0,27; 0,19]	
Gesamt	156	42,52 (34,615)	152	-20,3 (18,95)	151	39,07 (33,280)	146	-20,8 (19,42)	0,59 [-3,78; 4,95] 0,7921	0,03 [-0,20; 0,26]	
Appetitverlust											
Bis EoT	156	28,21 (32,385)	153	-9,0 (19,06)	151	24,72 (31,379)	146	-12,0 (19,23)	3,03 [-1,33; 7,38] 0,1729	0,16 [-0,07; 0,38]	
Gesamt	156	28,21 (32,385)	153	-11,9 (16,06)	151	24,72 (31,379)	146	-14,8 (16,40)	2,87 [-0,82; 6,56] 0,1278	0,18 [-0,05; 0,40]	
Obstipation											
Bis EoT	156	22,22 (31,755)	153	-6,7 (16,14)	149	19,46 (27,427)	144	-8,6 (16,26)	1,91 [-1,78; 5,61] 0,3101	0,12 [-0,11; 0,35]	
Gesamt	156	22,22 (31,755)	153	-9,1 (13,24)	149	19,46 (27,427)	144	-11,1 (13,56)	2,03 [-1,03; 5,08] 0,1930	0,15 [-0,08; 0,38]	
Diarrhö											
Bis EoT	156	9,83 (23,100)	153	1,1 (12,64)	150	9,56 (22,957)	145	-2,5 (12,73)	3,64 [0,75; 6,53] 0,0134	0,29 [0,06; 0,51]	
Gesamt	156	9,83 (23,100)	153	-0,8 (10,14)	150	9,56 (22,957)	145	-2,9 (10,43)	2,17 [-0,17; 4,51] 0,0695	0,21 [-0,02; 0,44]	

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

Studie: ECHELON-2	Brentuximab Vedotin plus CHP				Kontrolltherapie (CHOP)				Brentuximab Vedotin plus CHP vs. Kontrolltherapie (CHOP)		
	Symptom	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Veränderung MWD (SD)	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Veränderung MWD (SD)	MWD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g, SMD [95 %-KI]
Finanzielle Schwierigkeiten											
Bis EoT	156	23,50 (32,399)	153	-3,2 (19,89)	149	23,49 (30,879)	144	-2,7 (20,04)	-0,52 [-5,06; 4,03] 0,8238	-0,03 [-0,25; 0,20]	
Gesamt	156	23,50 (32,399)	153	-5,8 (17,83)	149	23,49 (30,879)	144	-6,5 (18,18)	0,64 [-3,46; 4,74] 0,7586	0,04 [-0,19; 0,26]	
^a Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Chi-Quadrat-Test CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CR: Vollständige Remission; EoT: Visite zum Behandlungsende; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrage; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen Tabelle t35.1.2.7.8B-16B (13)											

Die Darstellung der MMRM-Analysen für die EORTC QLQ-C30-Symptomskalen erfolgte für die Behandlungsperiode (bis EoT) und die Behandlungsperiode plus Nachbeobachtung (Gesamt).

Während der Behandlungsperiode (bis EoT)-Analyse wurden für die Symptome Schmerz (MWD: 4,21 [95 %-KI: 0,04; 8,37], p=0,0480), Übelkeit und Erbrechen (MWD: 2,77 [95 %-KI: 0,74; 4,79], p=0,0076), und Diarrhö (MWD: 3,64 [95 %-KI: 0,75; 6,53], p=0,0134) statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Brentuximab Vedotin plus CHP beobachtet. Diese Unterschiede waren nicht klinisch relevant. In keinem Fall wurde ein unterer Grenzwert des Hedges' g 95 %-Konfidenzintervalls von 0,2 erreicht oder überschritten.

Über die gesamte Beobachtungsdauer (Gesamt-Analyse) betrachtet, wurden bei dem Symptom Übelkeit und Erbrechen (MWD: 2,05 [95 %-KI: 0,57; 3,52], p=0,0065) statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten Brentuximab Vedotin plus CHP beobachtet. Dieser Unterschied war jedoch nicht klinisch relevant (Hedges' g: 0,31 [95 %-KI: 0,09; 0,54]).

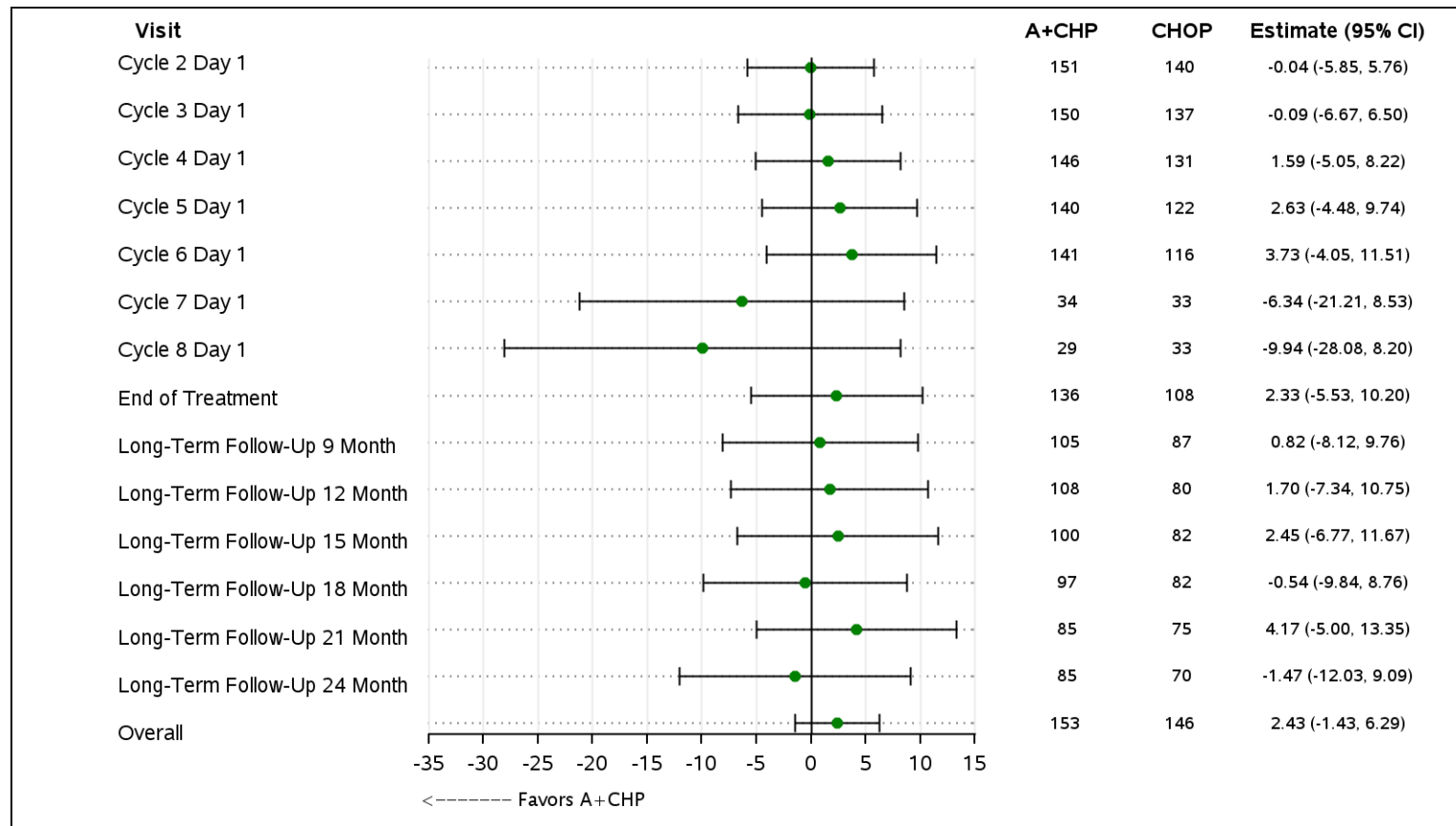


Abbildung 19: Forest-Plot-Darstellung der Veränderungen der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Fatigue gegenüber Baseline im Verlauf der Studie ECHELON-2

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ-C30: Europäische Organisation für die Erforschung und Behandlung von Krebs Lebensqualitätsfragebogen C30

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.7.8 (15)

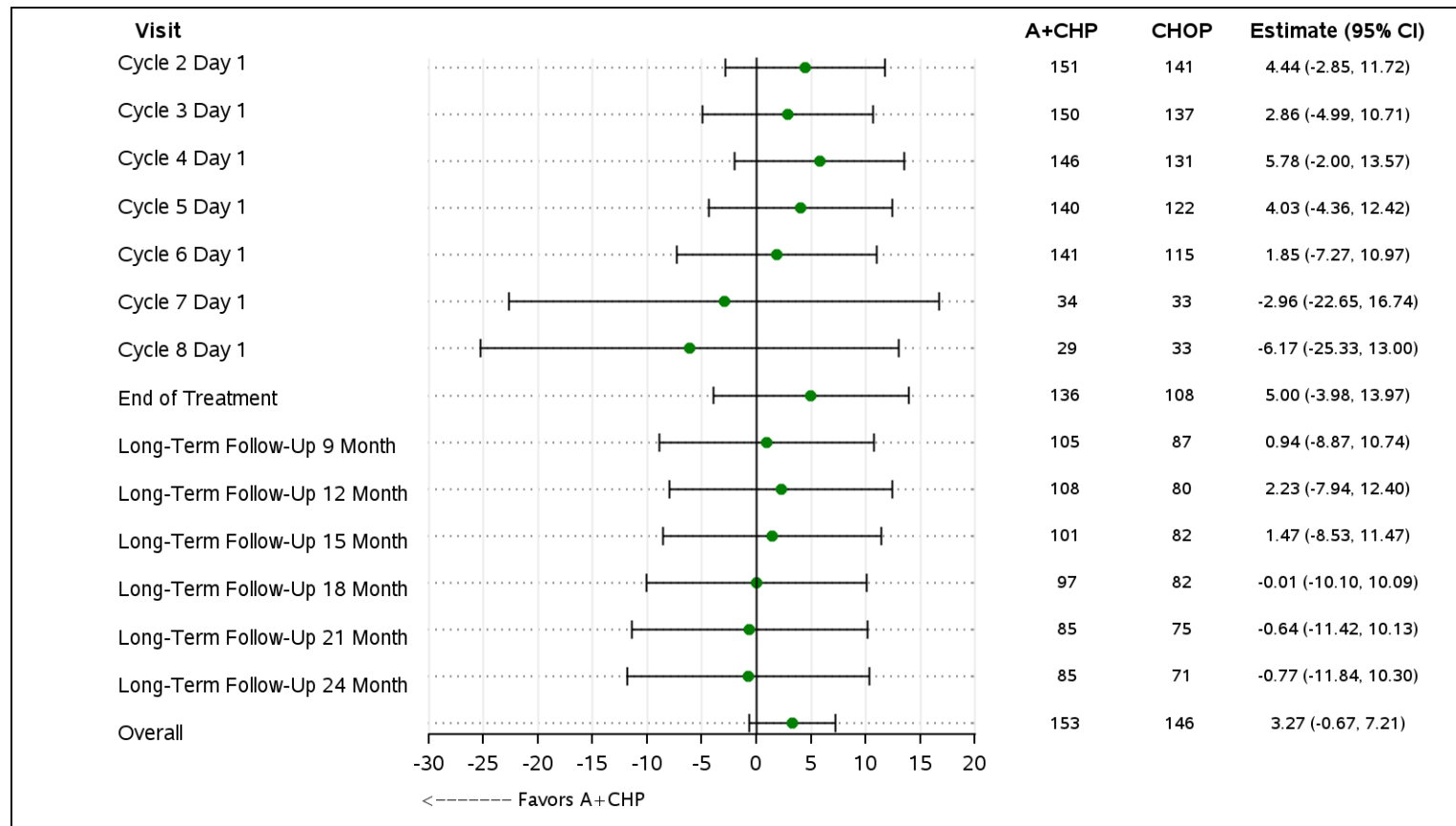


Abbildung 20: Forest-Plot-Darstellung der Veränderungen der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerz gegenüber Baseline im Verlauf der Studie ECHELON-2

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ-C30: Europäische Organisation für die Erforschung und Behandlung von Krebs Lebensqualitätsfragebogen C30

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.7.9 (15)

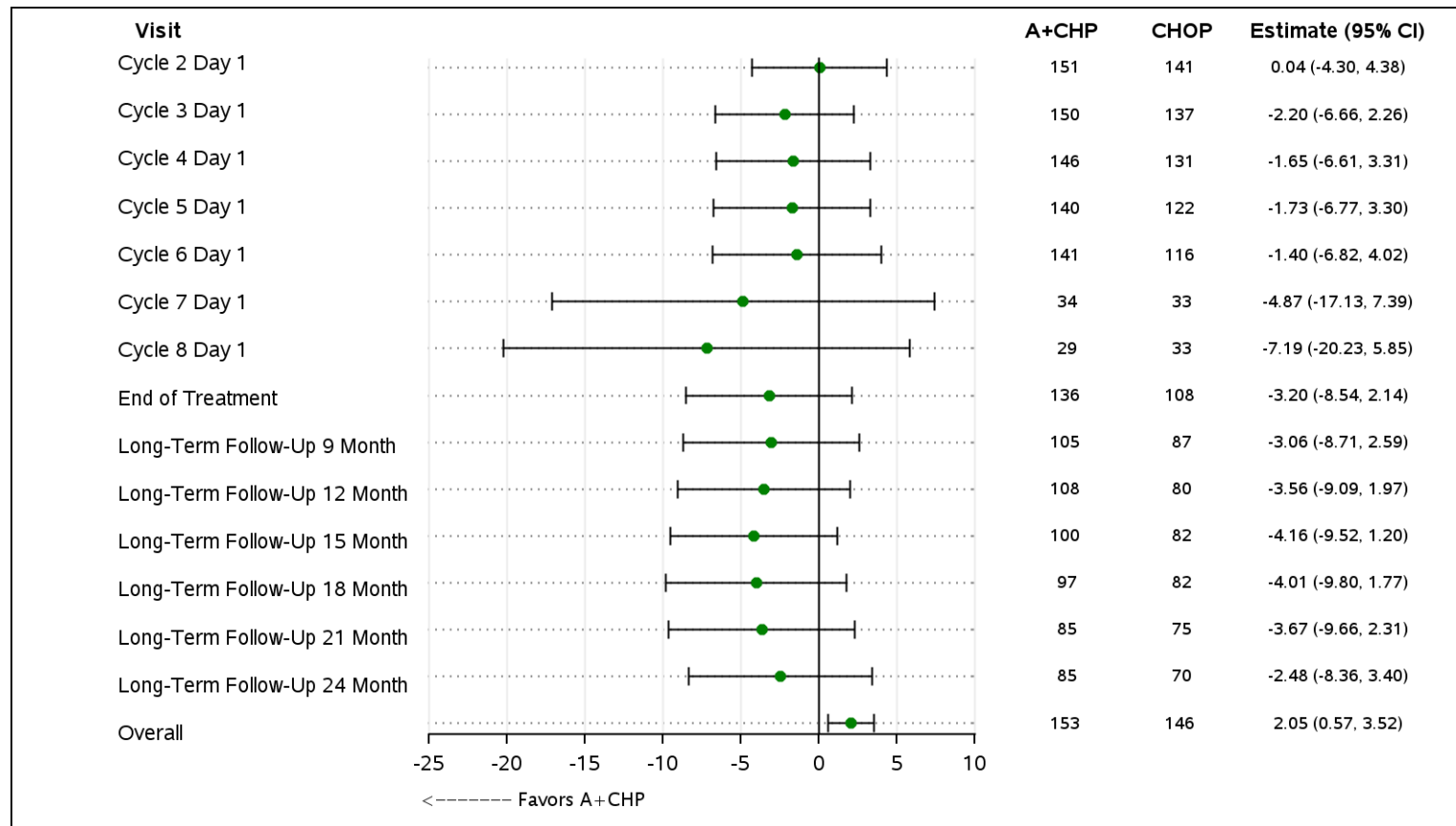


Abbildung 21: Forest-Plot-Darstellung der Veränderungen der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen gegenüber Baseline im Verlauf der Studie ECHELON-2

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ-C30: Europäische Organisation für die Erforschung und Behandlung von Krebs Lebensqualitätsfragebogen C30

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.7.10 (15)

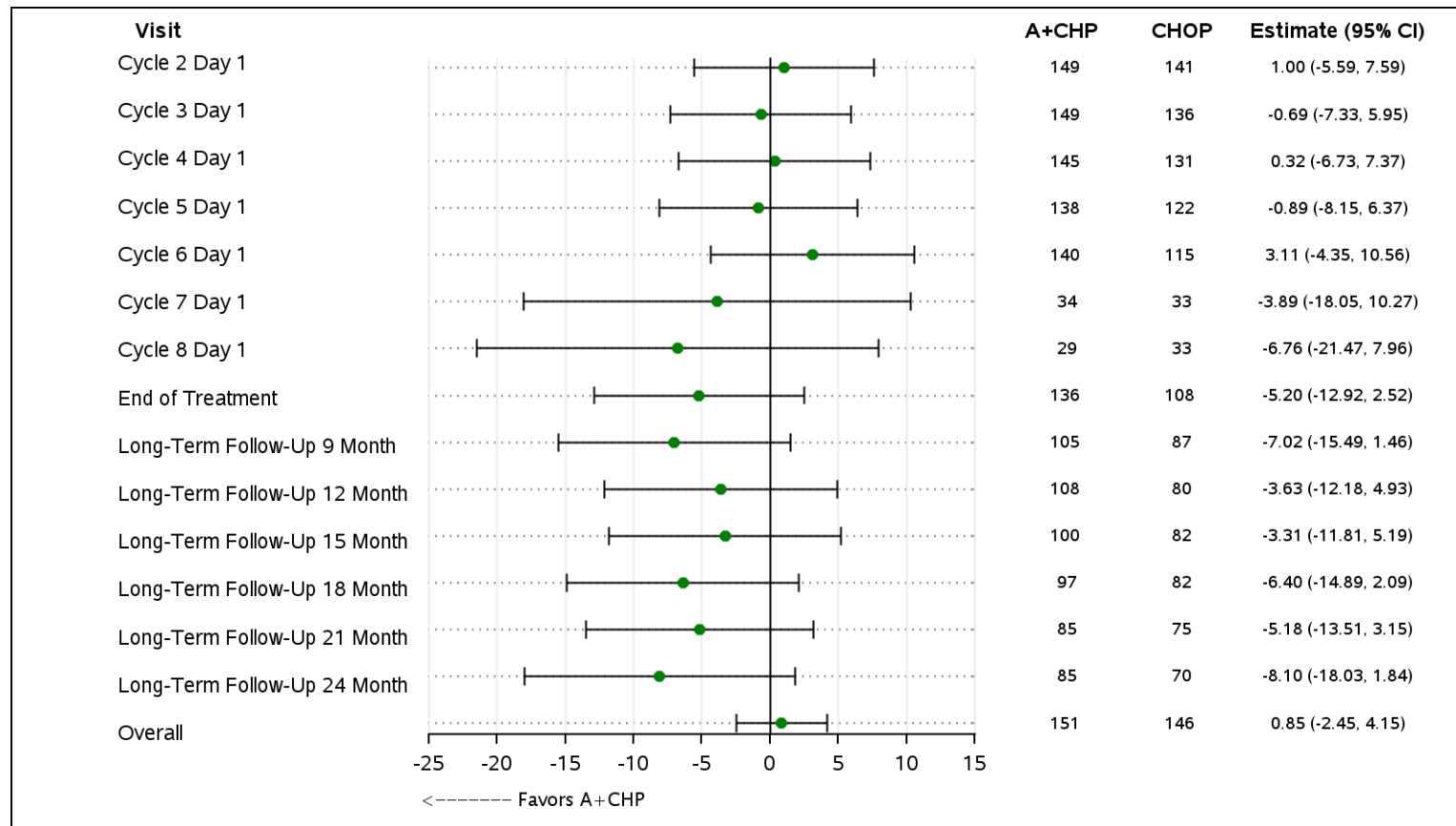


Abbildung 22: Forest-Plot-Darstellung der Veränderungen der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe gegenüber Baseline im Verlauf der Studie ECHELON-2

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ-C30: Europäische Organisation für die Erforschung und Behandlung von Krebs Lebensqualitätsfragebogen C30

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.7.11 (15)

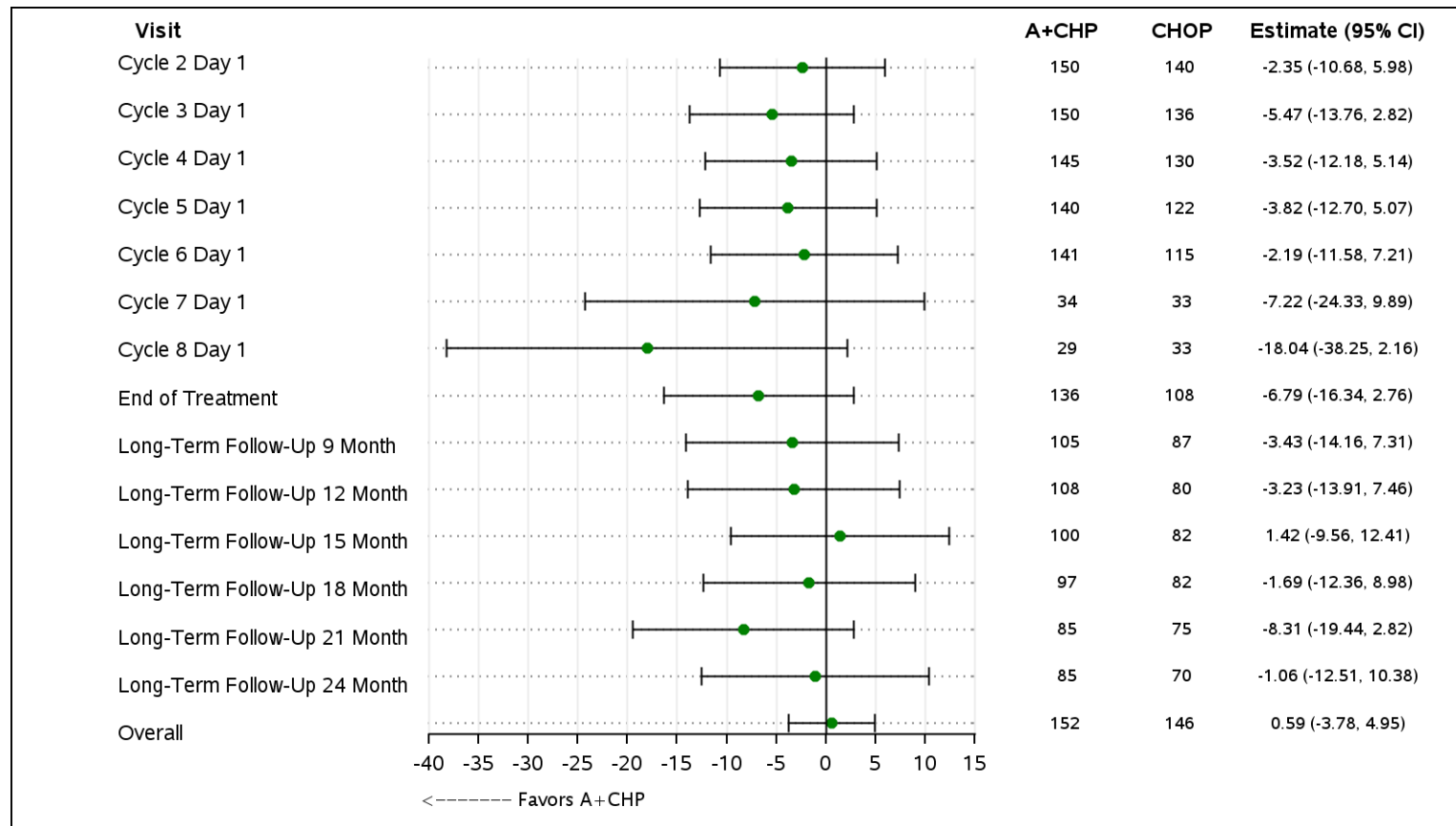


Abbildung 23: Forest-Plot-Darstellung der Veränderungen der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schlaflosigkeit gegenüber Baseline im Verlauf der Studie ECHELON-2

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ-C30: Europäische Organisation für die Erforschung und Behandlung von Krebs Lebensqualitätsfragebogen C30

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.7.12 (15)

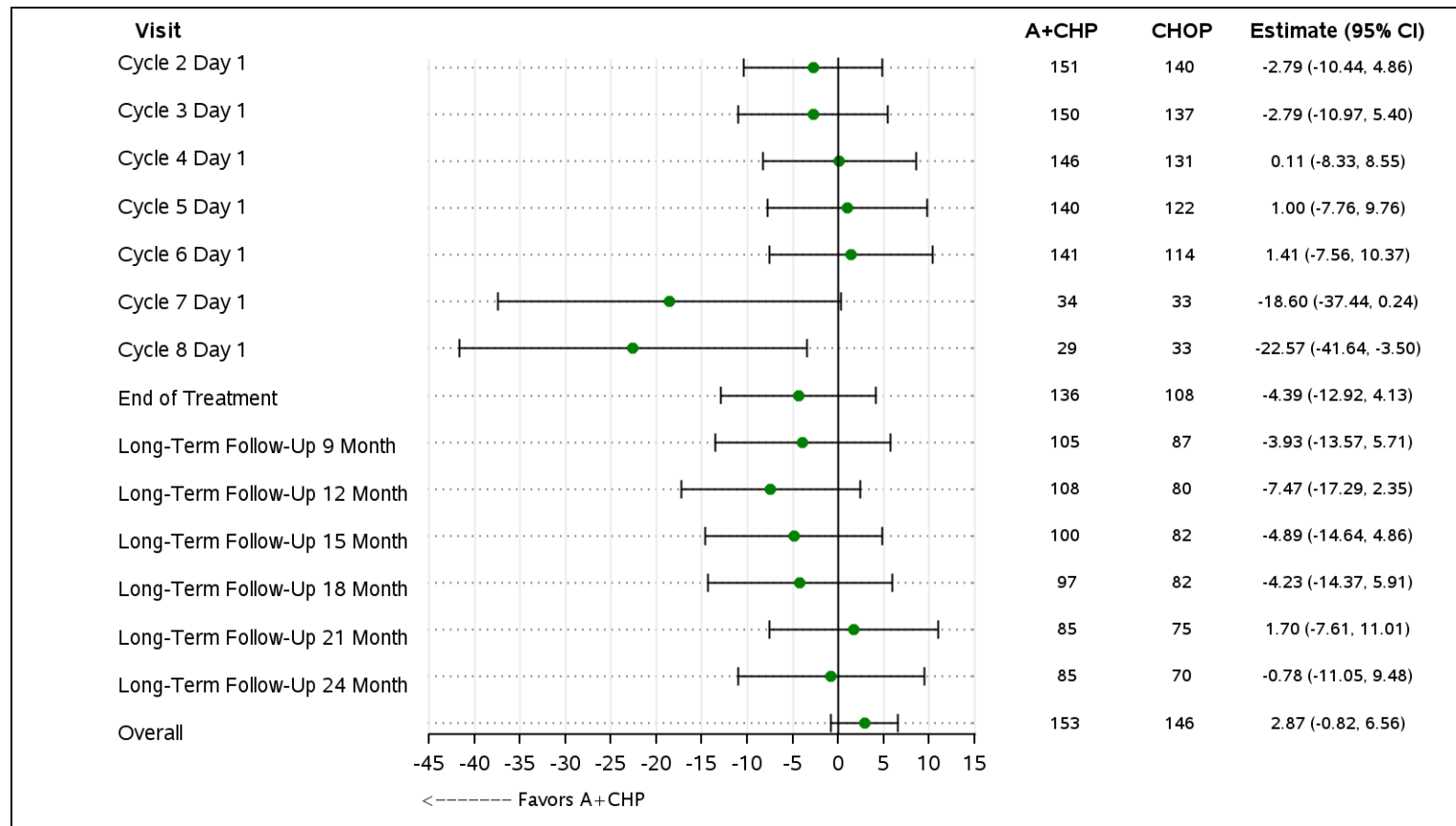


Abbildung 24: Forest-Plot-Darstellung der Veränderungen der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Appetitverlust gegenüber Baseline im Verlauf der Studie ECHELON-2

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ-C30: Europäische Organisation für die Erforschung und Behandlung von Krebs Lebensqualitätsfragebogen C30

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.7.13 (15)

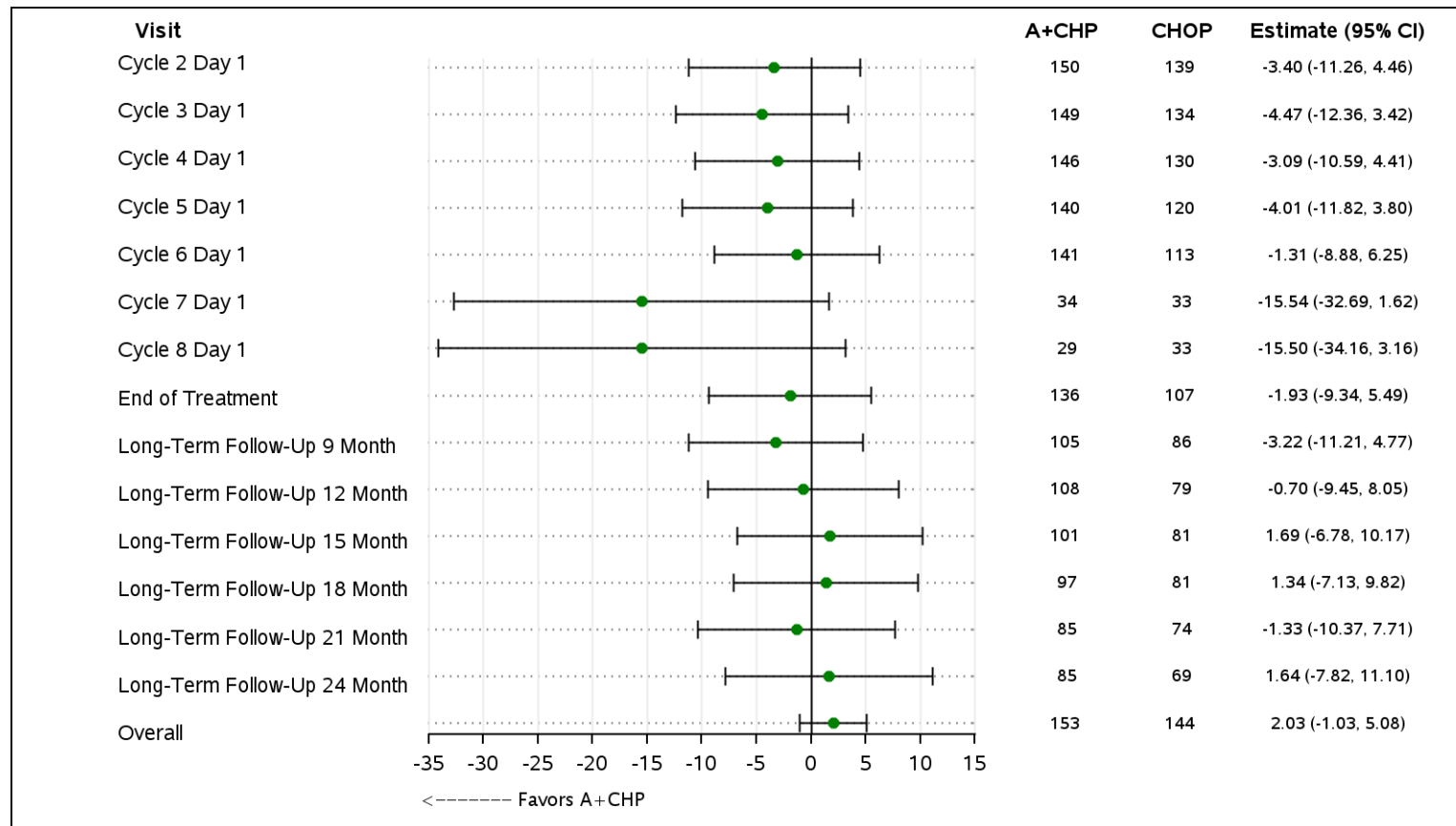


Abbildung 25: Forest-Plot-Darstellung der Veränderungen der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Obstipation gegenüber Baseline im Verlauf der Studie ECHELON-2

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ-C30: Europäische Organisation für die Erforschung und Behandlung von Krebs Lebensqualitätsfragebogen C30

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.7.14 (15)

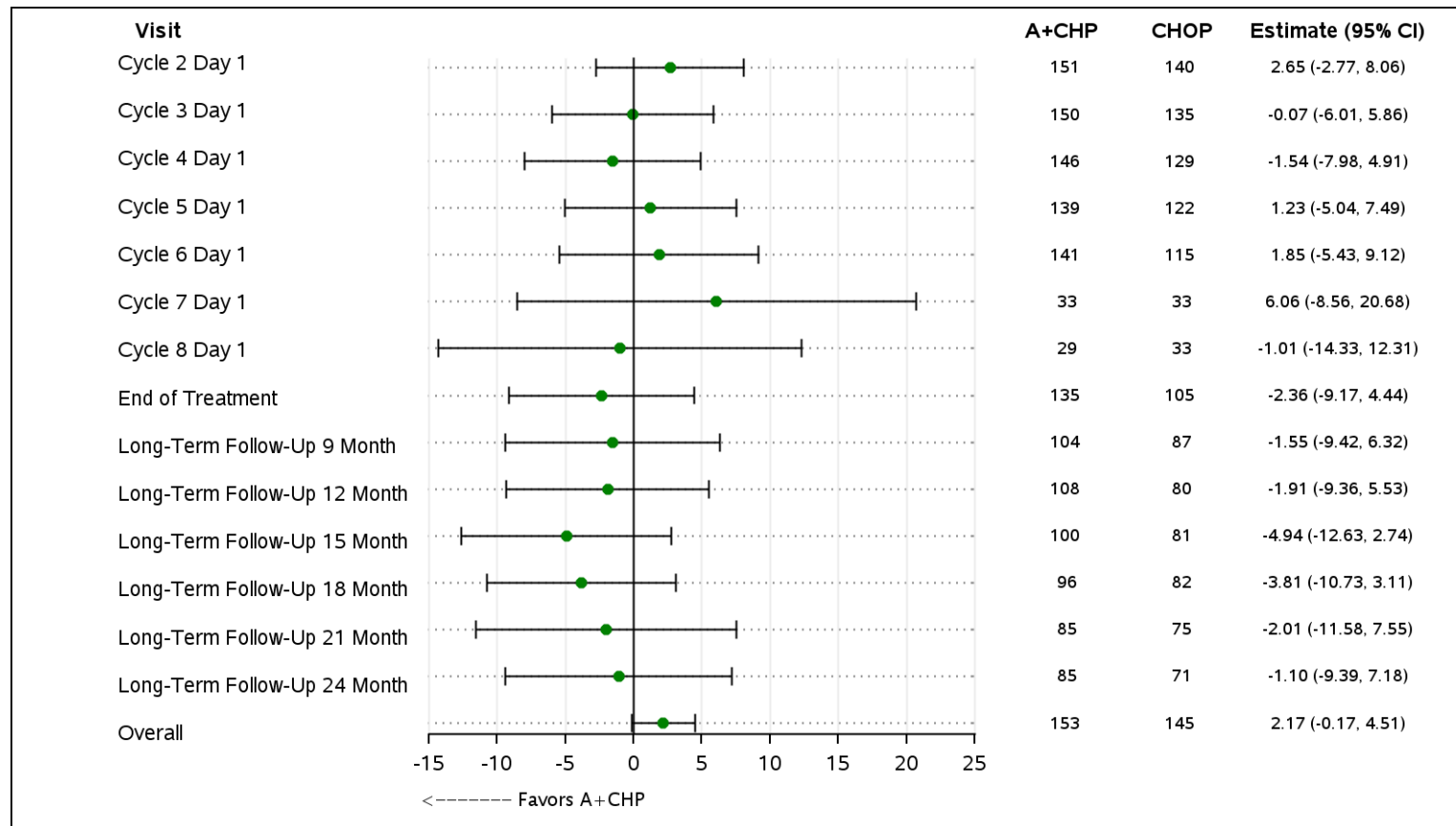


Abbildung 26: Forest-Plot-Darstellung der Veränderungen der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Diarrhö gegenüber Baseline im Verlauf der Studie ECHELON-2

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ-C30: Europäische Organisation für die Erforschung und Behandlung von Krebs Lebensqualitätsfragebogen C30

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.7.15 (15)

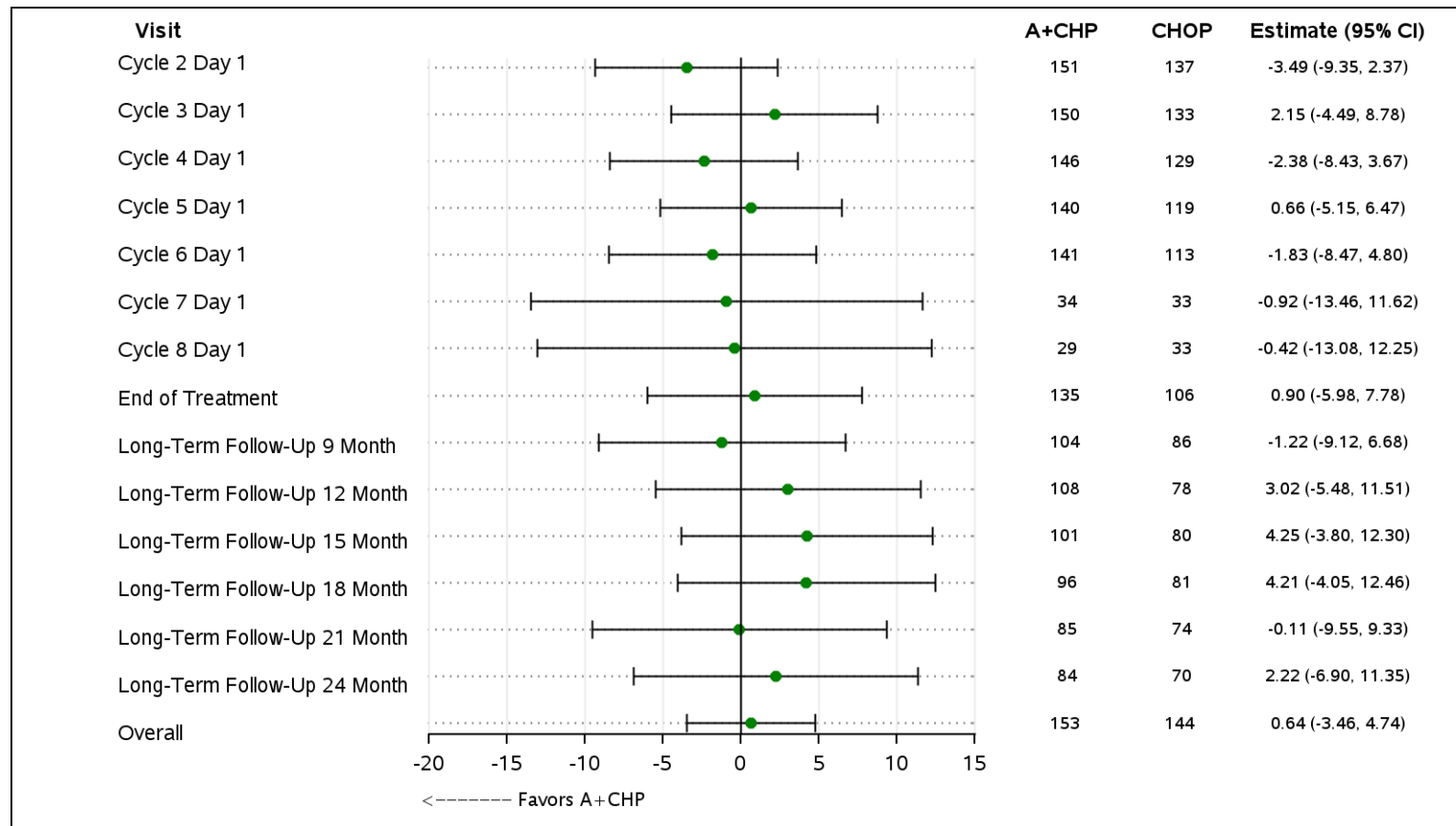


Abbildung 27: Forest-Plot-Darstellung der Veränderungen der EORTC QLQ-C30 Symptomskala finanzielle Schwierigkeiten gegenüber Baseline im Verlauf der Studie ECHELON-2

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ-C30: Europäische Organisation für die Erforschung und Behandlung von Krebs Lebensqualitätsfragebogen C30

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.7.16 (15)

Tabelle 4-52: Ergebnisse für die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der Symptomskalen (EORTC QLQ-C30) um 10 Punkte (MID) aus der Studie ECHELON-2

ECHELON-2 Endpunkt	Brentuximab Vedotin plus CHP				Kontrolltherapie (CHOP)				Brentuximab Vedotin plus CHP vs. Kontrolltherapie (CHOP)	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median Monate [95 %-KI]	6-Monatsrate ^b KM % [95 %- KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median Monate [95 %-KI]	6-Monatsrate ^b KM % [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert ^a
Fatigue	153	114 (75)	1,41 [0,76; 1,45]	31,1 [23,8; 38,7]	146	111 (76)	1,38 [0,76; 1,41]	26,8 [19,7; 34,4]	0,88 [0,67; 1,14]	0,2805
Schmerz	153	108 (71)	0,82 [0,72; 1,41]	28,6 [21,6; 36,0]	146	107 (73)	0,76 [0,72; 1,38]	24,2 [17,3; 31,7]	0,89 [0,68; 1,16]	0,3171
Übelkeit und Erbrechen	153	40 (26)	NE [-; -]	74,9 [67,2; 81,1]	146	28 (19)	NE [-; -]	80,1 [72,4; 85,8]	1,35 [0,83; 2,19]	0,2051
Dyspnoe	151	55 (36)	NE [-; -]	64,9 [56,6; 72,0]	146	52 (36)	NE [-; -]	63,0 [54,4; 70,4]	0,96 [0,66; 1,40]	0,8238
Schlaflosig- keit	152	99 (65)	1,41 [0,92; 2,27]	35,4 [27,7; 43,1]	146	87 (60)	1,48 [0,95; 4,80]	40,2 [31,9; 48,3]	1,05 [0,78; 1,39]	0,7435
Appetitver- lust	153	77 (50)	15,01 [1,48; -]	54,1 [45,8; 61,6]	146	60 (41)	NE [2,76; -]	58,3 [49,6; 65,9]	1,19 [0,85; 1,67]	0,2828
Obstipation	153	58 (38)	NE [-; -]	62,9 [54,6; 70,1]	144	52 (36)	NE [-; -]	63,1 [54,5; 70,5]	1,00 [0,69; 1,46]	0,9956
Diarrhö	153	30 (20)	NE [-; -]	80,9 [73,7; 86,3]	145	24 (17)	NE [-; -]	83,6 [76,3; 88,8]	1,16 [0,68; 1,99]	0,5773
Finanzielle Schwierig- keiten	153	57 (37)	NE [21,88; -]	69,7 [61,6; 76,5]	144	52 (36)	NE [12,39; -]	68,7 [59,9; 75,9]	0,94 [0,65; 1,38]	0,7546

a Stratifizierter Log-Rank-Test (Stratifizierungsfaktoren: ALK+ sALCL Ja/Nein; IPI-Score 0-1/2-3/4-5 bei Randomisierung)

b Patienten ohne erstmalige Verbesserung

Ein Hazard Ratio >1 steht für einen Vorteil des Brentuximab Vedotin plus CHP-Arms.

sALCL: Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom; ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP:

Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; IPI: Internationaler prognostischer Index; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; NE: nicht erreicht; vs.:

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

ECHELON-2 Endpunkt	Brentuximab Vedotin plus CHP			Kontrolltherapie (CHOP)			Brentuximab Vedotin plus CHP vs. Kontrolltherapie (CHOP)	
	Patienten N mit Ereignis n (%)	Median Monate [95 %-KI]	6-Monatsrate ^b KM % [95 %- KI]	Patienten N mit Ereignis n (%)	Median Monate [95 %-KI]	6-Monatsrate ^b KM % [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert ^a
versus								
Quelle: Zusatzanalysen, Tabellen t35.1.2.5.8-16 (15)								

Die Analyse der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der Symptomskalen (EORTC QLQ-C30) um 10 Punkte (MID) zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und der CHOP-Gruppe (Fatigue (Hazard Ratio: 0,88 [95 %-KI: 0,67; 1,14], p=0,2805), Schmerz (Hazard Ratio: 0,89 [95 %-KI: 0,68; 1,16], p=0,3171), Übelkeit und Erbrechen (Hazard Ratio: 1,35 [95 %-KI: 0,83; 2,19], p=0,2051), Dyspnoe (Hazard Ratio: 0,96 [95 %-KI: 0,66; 1,40], p=0,8238), Schlaflosigkeit (Hazard Ratio: 1,05 [95 %-KI: 0,78; 1,39], p=0,7435), Appetitverlust (Hazard Ratio: 1,19 [95 %-KI: 0,85; 1,67], p=0,2828), Obstipation (Hazard Ratio: 1,00 [95 %-KI: 0,69; 1,46], p=0,9956), Diarrhö (Hazard Ratio: 1,16 [95 %-KI: 0,68; 1,99], p=0,5773), finanzielle Schwierigkeiten (Hazard Ratio: 0,94 [95 %-KI: 0,65; 1,38], p=0,7546). Für alle 9 Skalen waren darüber hinaus die Anteile der Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung in Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und CHOP-Gruppen vergleichbar.

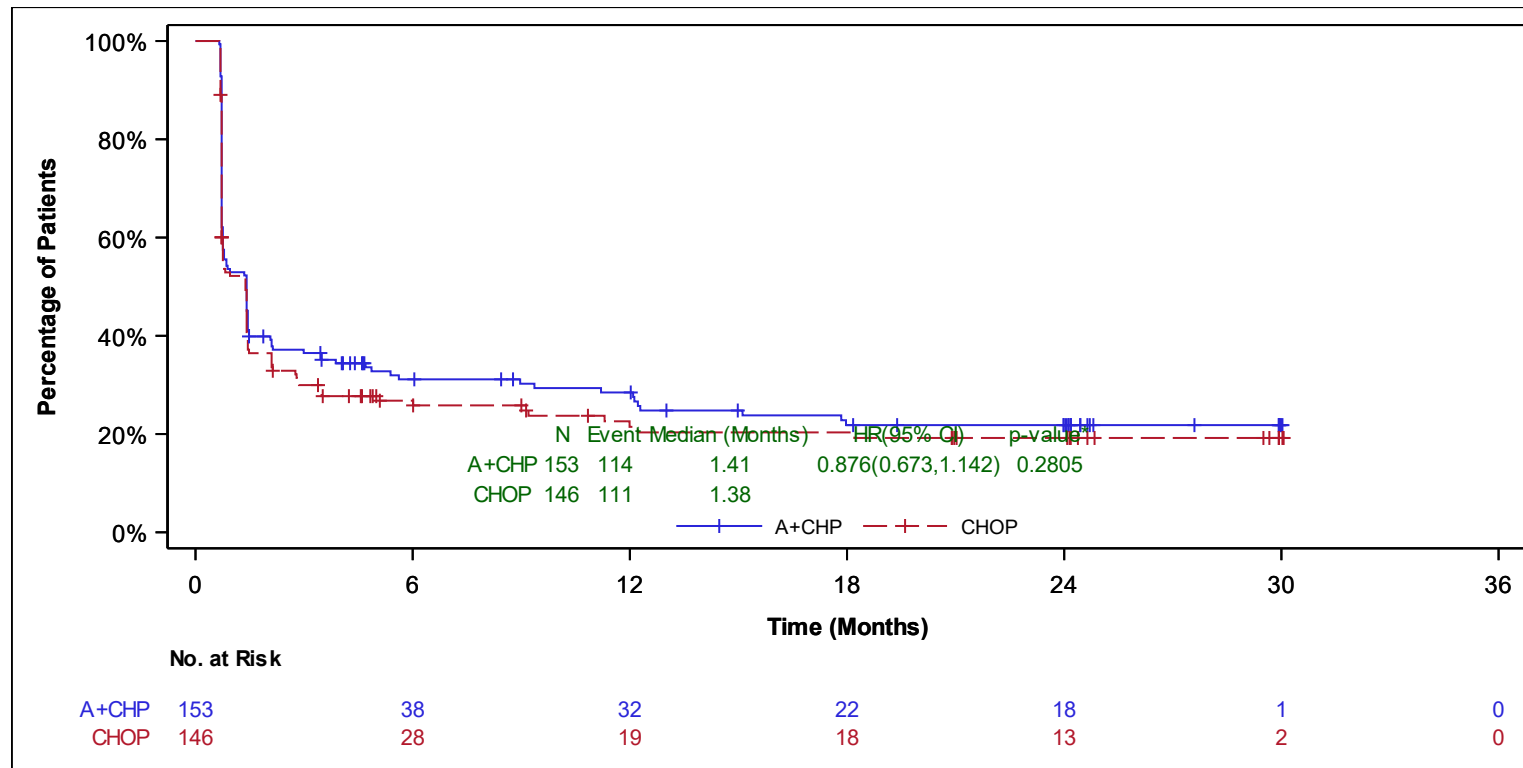


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Fatigue um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ-C30: Europäische Organisation für die Erforschung und Behandlung von Krebs Lebensqualitätsfragebogen C30; HR: Hazard Ratio
 Ein Hazard Ratio >1 steht für einen Vorteil des A+ CHP-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.5.8A (15)

Die Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Fatigue zeigt keine relevanten Unterschiede zwischen der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und der CHOP-Gruppe.

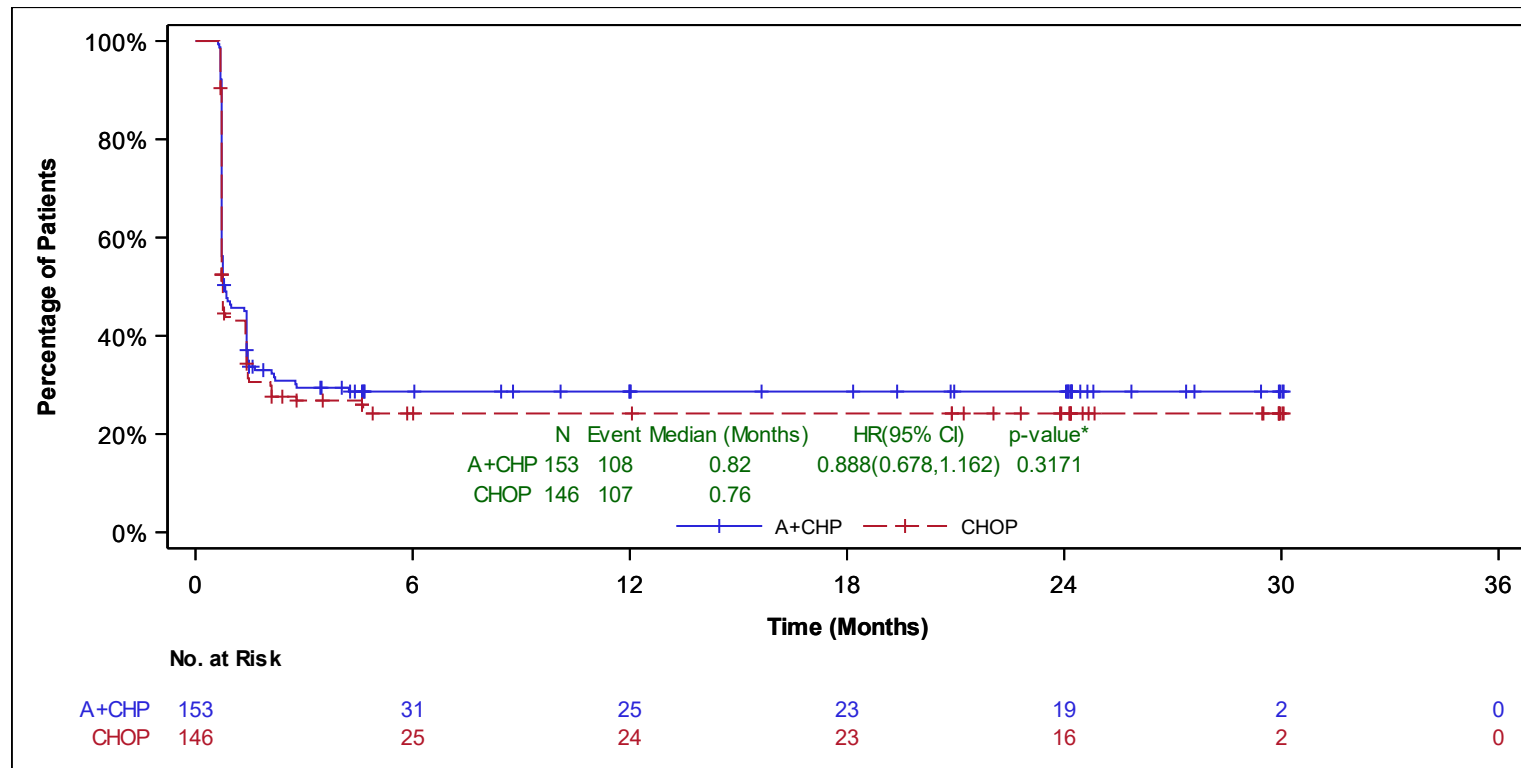


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerz um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ-C30: Europäische Organisation für die Erforschung und Behandlung von Krebs Lebensqualitätsfragebogen C30; HR: Hazard Ratio
 Ein Hazard Ratio >1 steht für einen Vorteil des A+ CHP-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.5.9A (15)

Die Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerz zeigt keine relevanten Unterschiede zwischen der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und der CHOP-Gruppe.

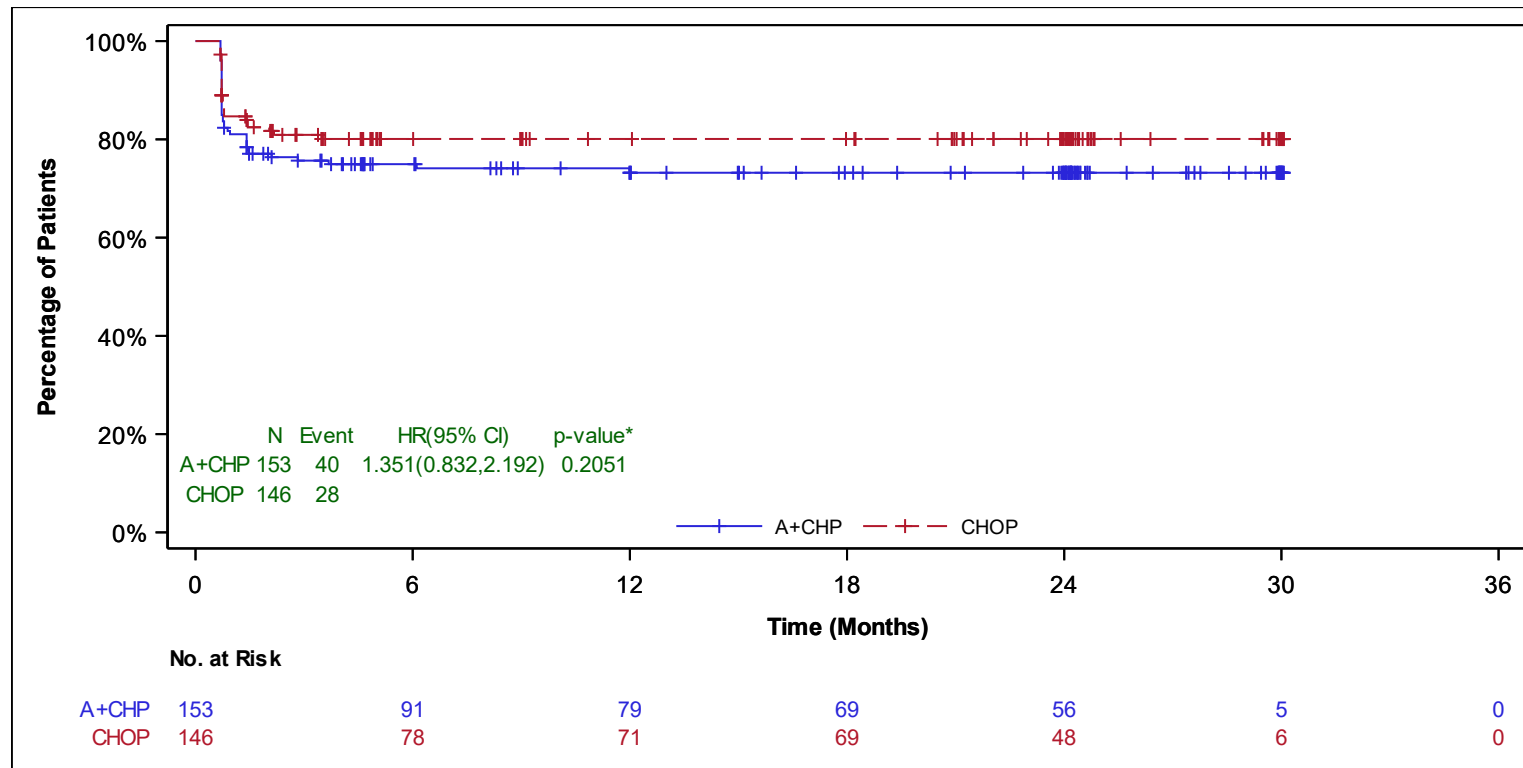


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ-C30: Europäische Organisation für die Erforschung und Behandlung von Krebs Lebensqualitätsfragebogen C30; HR: Hazard Ratio

Ein Hazard Ratio >1 steht für einen Vorteil des A+ CHP-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.5.10A (15)

Die Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zeigt keine relevanten Unterschiede zwischen der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und der CHOP-Gruppe.

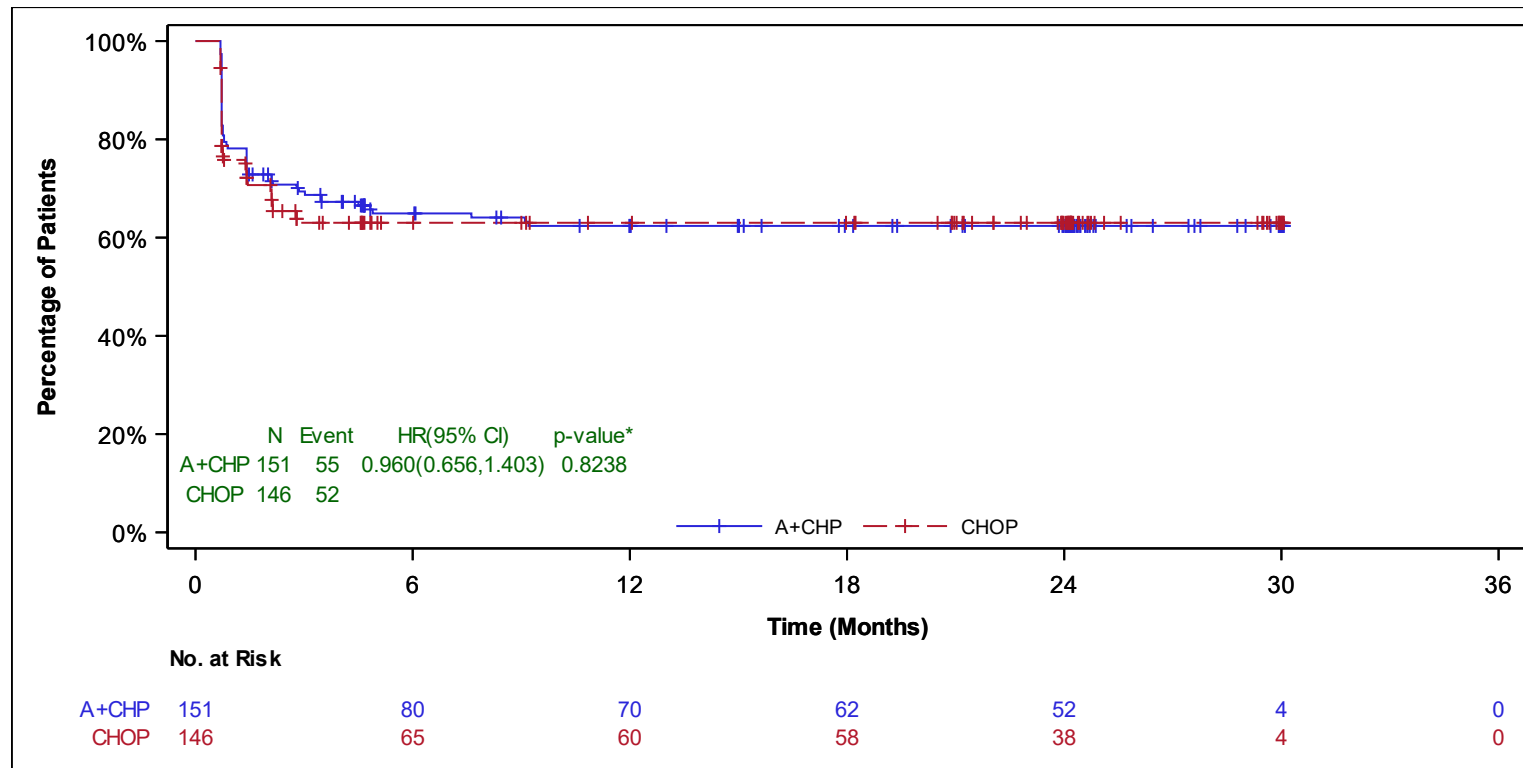


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ-C30: Europäische Organisation für die Erforschung und Behandlung von Krebs Lebensqualitätsfragebogen C30; HR: Hazard Ratio
 Ein Hazard Ratio >1 steht für einen Vorteil des A+ CHP-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.5.11A (15)

Die Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe zeigt keine relevanten Unterschiede zwischen der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und der CHOP-Gruppe.

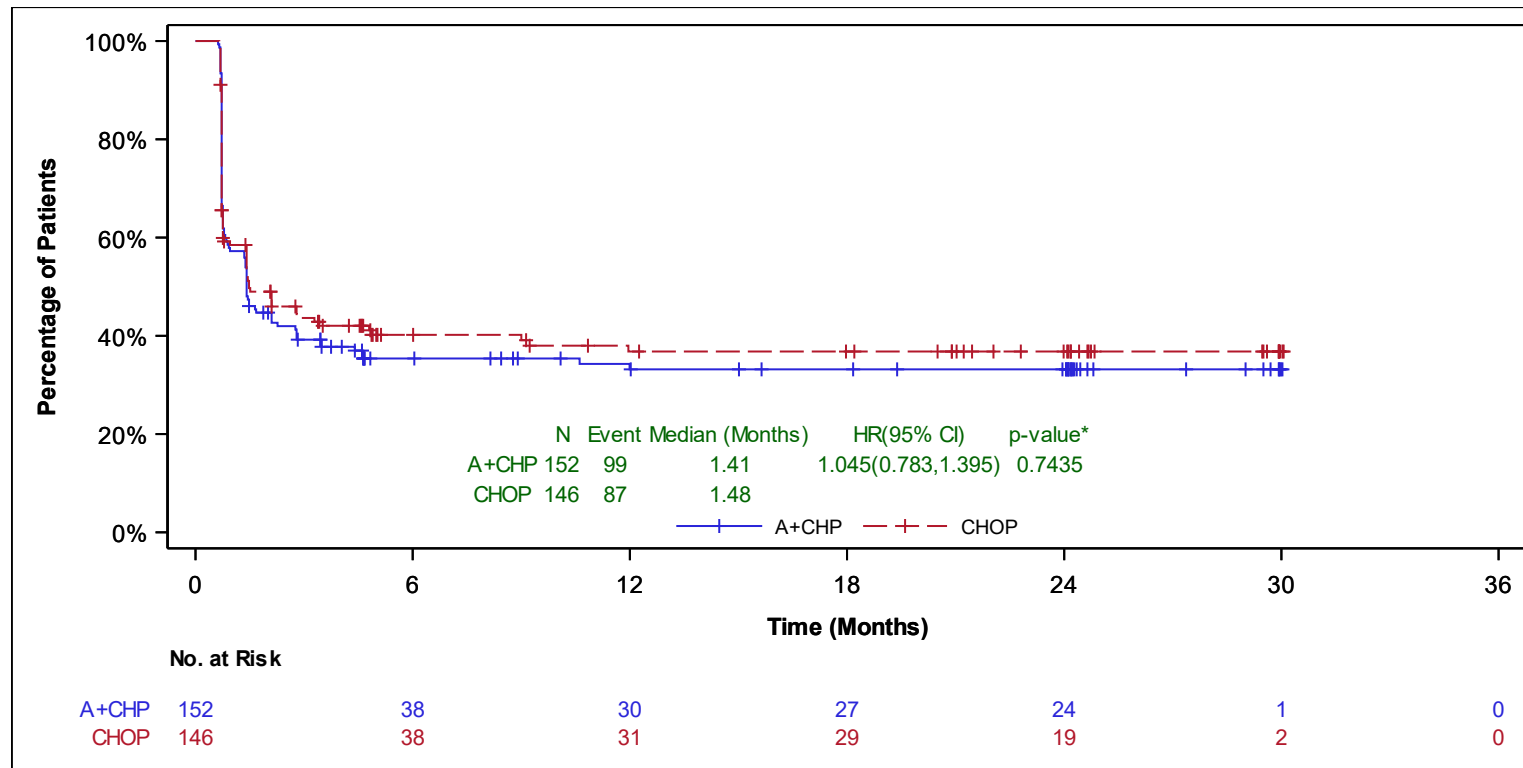


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schlaflosigkeit um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ-C30: Europäische Organisation für die Erforschung und Behandlung von Krebs Lebensqualitätsfragebogen C30; HR: Hazard Ratio

Ein Hazard Ratio >1 steht für einen Vorteil des A+ CHP-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.5.12A (15)

Die Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schlaflosigkeit zeigt keine relevanten Unterschiede zwischen der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und der CHOP-Gruppe.

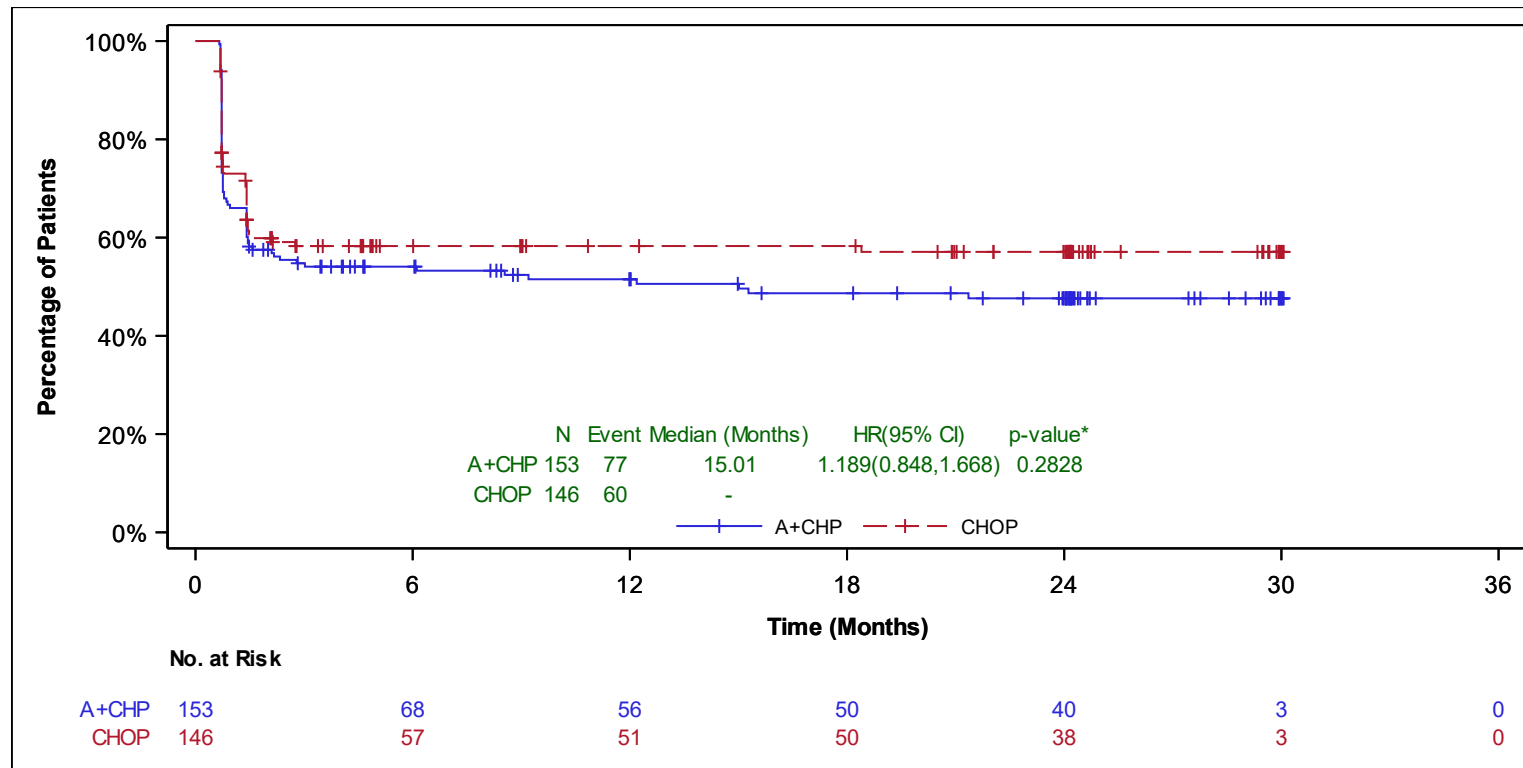


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Appetitverlust um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ-C30: Europäische Organisation für die Erforschung und Behandlung von Krebs Lebensqualitätsfragebogen C30; HR: Hazard Ratio

Ein Hazard Ratio >1 steht für einen Vorteil des A+ CHP-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.5.13A (15)

Die Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Appetitverlust zeigt keine relevanten Unterschiede zwischen der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und der CHOP-Gruppe.

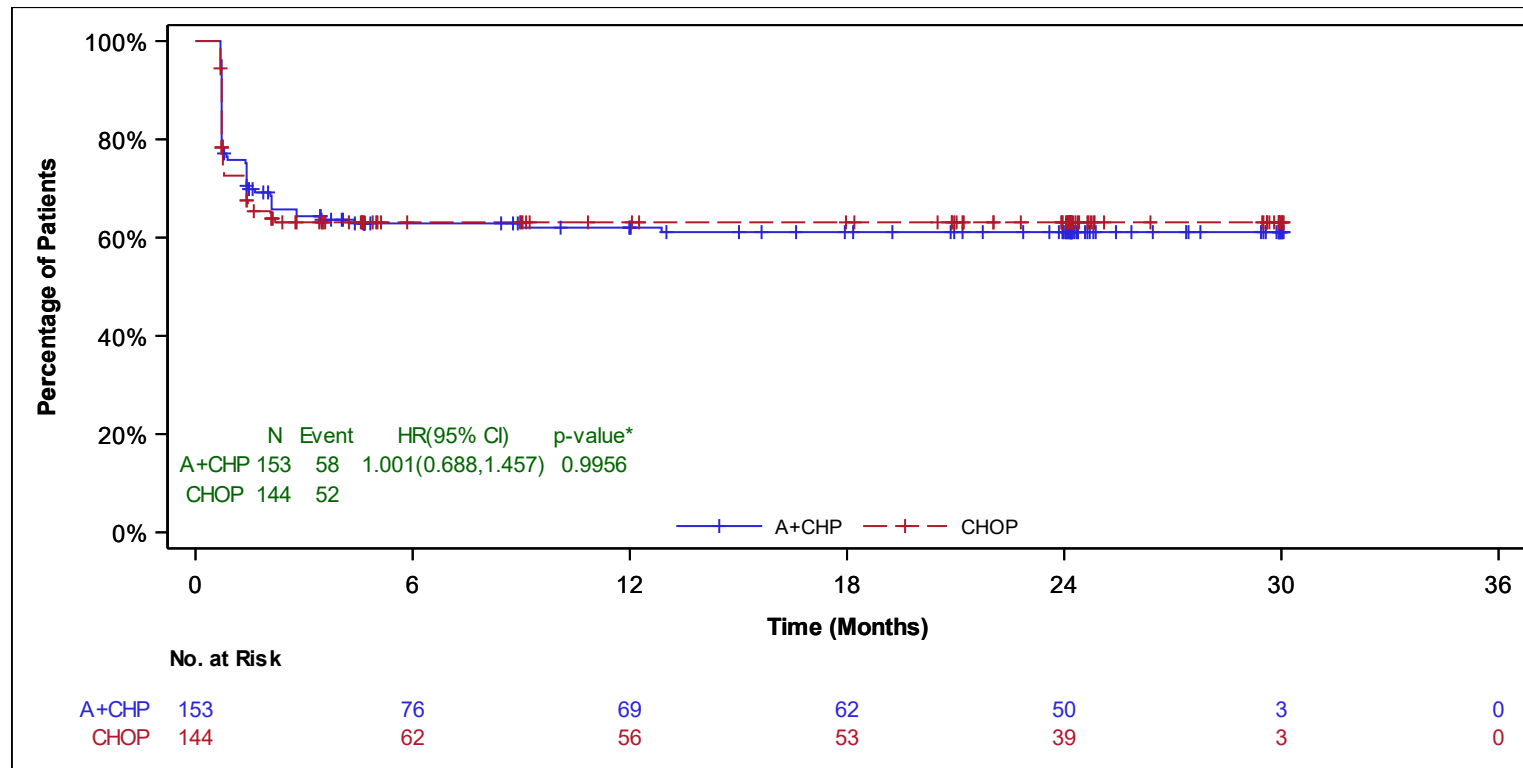


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Obstipation um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ-C30: Europäische Organisation für die Erforschung und Behandlung von Krebs Lebensqualitätsfragebogen C30; HR: Hazard Ratio

Ein Hazard Ratio >1 steht für einen Vorteil des A+ CHP-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.5.14A (15)

Die Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Obstipation zeigt keine relevanten Unterschiede zwischen der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und der CHOP-Gruppe.

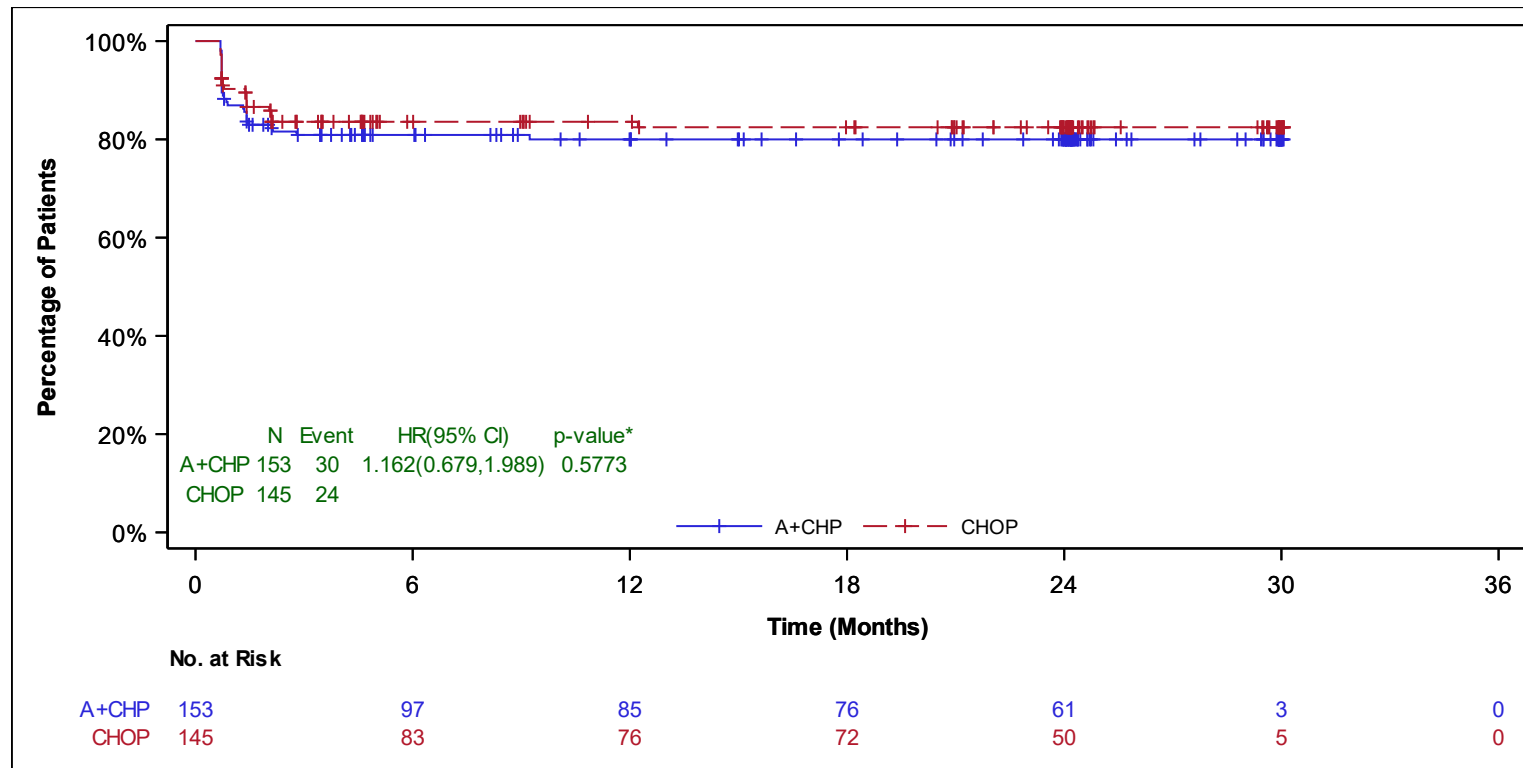


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Diarrhö um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ-C30: Europäische Organisation für die Erforschung und Behandlung von Krebs Lebensqualitätsfragebogen C30; HR: Hazard Ratio

Ein Hazard Ratio >1 steht für einen Vorteil des A+ CHP-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.5.15A (15)

Die Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Diarrhö zeigt keine relevanten Unterschiede zwischen der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und der CHOP-Gruppe.

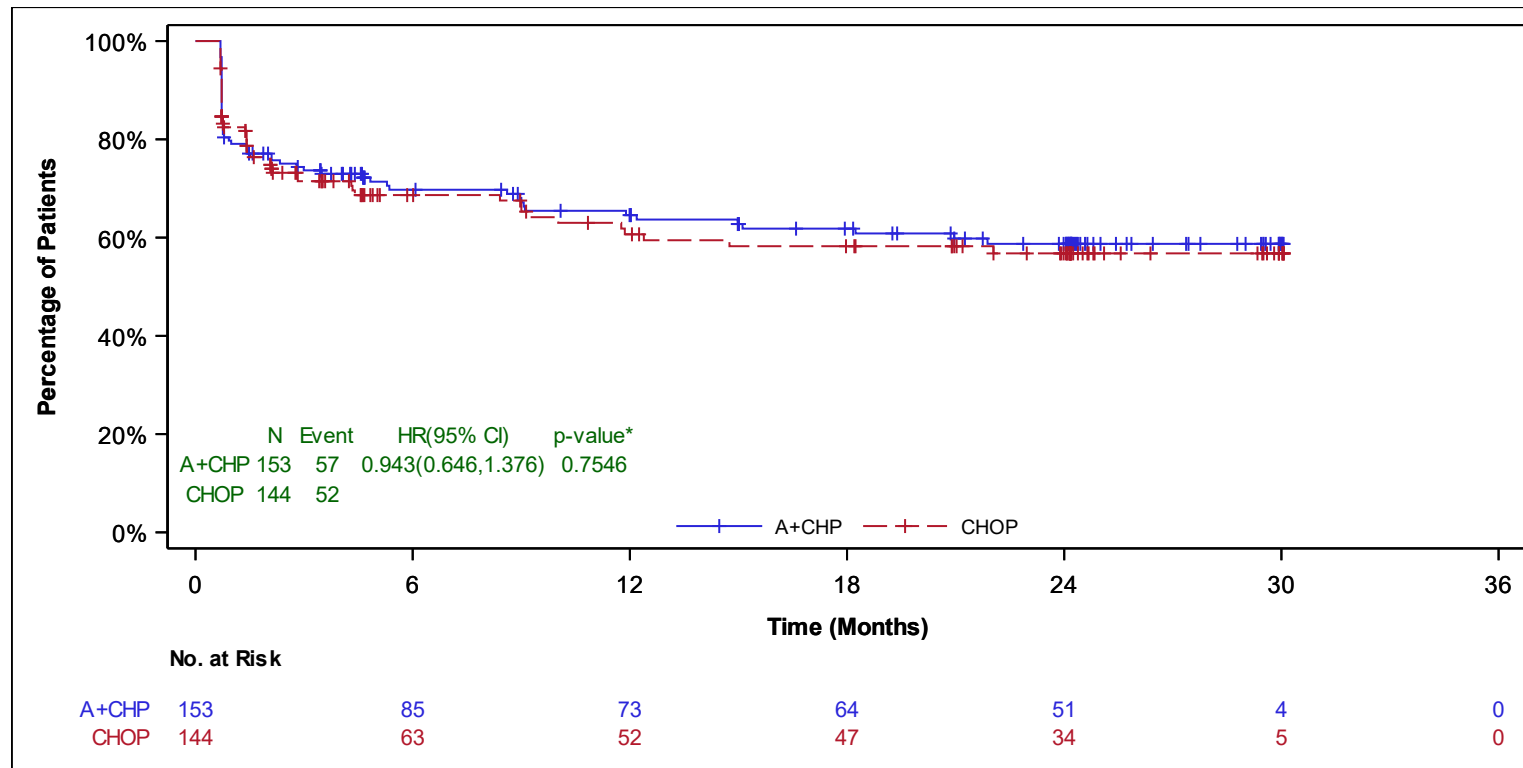


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala finanzielle Schwierigkeiten um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ-C30: Europäische Organisation für die Erforschung und Behandlung von Krebs Lebensqualitätsfragebogen C30; HR: Hazard Ratio

Ein Hazard Ratio >1 steht für einen Vorteil des A+ CHP-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.5.16A (15)

Die Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala finanzielle Schwierigkeiten zeigt keine relevanten Unterschiede zwischen der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und der CHOP-Gruppe.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskalen (EORTC QLQ-C30) um 10 Punkte (MID) aus der Studie ECHELON-2

ECHELON-2 Endpunkt	Brentuximab Vedotin plus CHP				Kontrolltherapie (CHOP)				Brentuximab Vedotin plus CHP vs. Kontrolltherapie (CHOP)	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median Monate [95 %-KI]	6-Monatsrate ^b KM % [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median Monate [95 %-KI]	6-Monatsrate ^b KM % [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert ^a
Fatigue	153	77 (50)	4,86 [3,06; -]	49,7 [41,4; 57,5]	146	72 (49)	8,87 [3,45; -]	50,5 [41,6; 58,8]	0,96 [0,69; 1,32]	0,7888
Schmerz	153	71 (46)	29,44 [4,67; -]	58,2 [49,8; 65,7]	146	56 (38)	NE [11,96; -]	64,1 [55,2; 71,7]	1,11 [0,78; 1,57]	0,5664
Übelkeit und Erbrechen	153	79 (52)	4,47 [2,83; -]	48,7 [40,4; 56,5]	146	68 (47)	6,54 [3,38; 30,06]	51,1 [42,0; 59,5]	1,06 [0,77; 1,47]	0,7060
Dyspnoe	151	68 (45)	NE [8,74; -]	59,9 [51,5; 67,3]	146	57 (39)	NE [9,20; -]	60,6 [51,4; 68,6]	1,01 [0,71; 1,44]	0,9603
Schlaflosig- keit	152	53 (35)	NE [-; -]	67,9 [59,7; 74,7]	146	53 (36)	NE [-; -]	63,2 [54,3; 70,8]	0,85 [0,58; 1,24]	0,3804
Appetit- verlust	153	64 (42)	NE [18,04; -]	62,5 [54,1; 69,7]	146	49 (34)	NE [-; -]	65,7 [56,5; 73,3]	1,12 [0,77; 1,63]	0,5435
Obstipation	153	66 (43)	29,86 [15,11; -]	58,7 [50,3; 66,2]	144	58 (40)	30,03 [6,14; -]	59,7 [50,7; 67,5]	0,96 [0,67; 1,36]	0,8041
Diarrhö	153	86 (56)	8,31 [3,52; 21,03]	51,2 [42,8; 59,0]	145	59 (41)	22,05 [9,43; -]	64,1 [55,1; 71,8]	1,41 [1,01; 1,97]	0,0372
Finanzielle Schwierig- keiten	153	47 (31)	NE [-; -]	71,2 [63,2; 77,8]	144	56 (39)	NE [20,90; -]	64,0 [55,3; 71,5]	0,66 [0,45; 0,98]	0,0347

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

ECHELON-2 Endpunkt	Brentuximab Vedotin plus CHP			Kontrolltherapie (CHOP)			Brentuximab Vedotin plus CHP vs. Kontrolltherapie (CHOP)	
	N mit Ereignis n (%)	Median Monate [95 %-KI]	6-Monatsrate ^b KM % [95 %-KI]	N mit Ereignis n (%)	Median Monate [95 %-KI]	6-Monatsrate ^b KM % [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert ^a
^a Stratifizierter Log-Rank-Test (Stratifizierungsfaktoren: ALK+ sALCL Ja/Nein; IPI-Score 0-1/2-3/4-5 bei Randomisierung) ^b Patienten ohne Verschlechterung Ein Hazard Ratio <1 steht für einen Vorteil des Brentuximab Vedotin plus CHP-Arms. sALCL: Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom; ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; IPI: Internationaler prognostischer Index; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; NE: nicht erreicht; vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen, Tabellen t35.1.2.6.8-16 (15)								

Die Analyse der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskalen (EORTC QLQ-C30) um 10 Punkte (MID) zeigte für das Symptom Diarrhö statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und der CHOP-Gruppe zuungunsten von Brentuximab Vedotin plus CHP. Die Hazard Ratio betrug 1,41 [95 %-KI: 1,01; 1,97], p=0,0372. Dagegen zeigten statistisch signifikant weniger Patienten unter Brentuximab Vedotin plus CHP eine relevante Verschlechterung der Skala finanzielle Schwierigkeiten (Hazard Ratio: 0,66 [95 %-KI: 0,45; 0,98], p=0,0347)

In den anderen 7 Skalen – Fatigue (Hazard Ratio: 0,96 [95 %-KI: 0,69; 1,32], p=0,7888), Schmerz (Hazard Ratio: 1,11 [95 %-KI: 0,78; 1,57], p=0,5664), Übelkeit und Erbrechen (Hazard Ratio: 1,06 [95 %-KI: 0,77; 1,47], p=0,7060), Dyspnoe (Hazard Ratio: 1,01 [95 %-KI: 0,71; 1,44], p=0,9603), Schlaflosigkeit (Hazard Ratio: 0,85 [95 %-KI: 0,58; 1,24], p=0,3804), Appetitverlust (Hazard Ratio: 1,12 [95 %-KI: 0,77; 1,63], p=0,5435), Obstipation (Hazard Ratio: 0,96 [95 %-KI: 0,67; 1,36], p=0,8041) - waren die Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen zwischen den Gruppen vergleichbar.

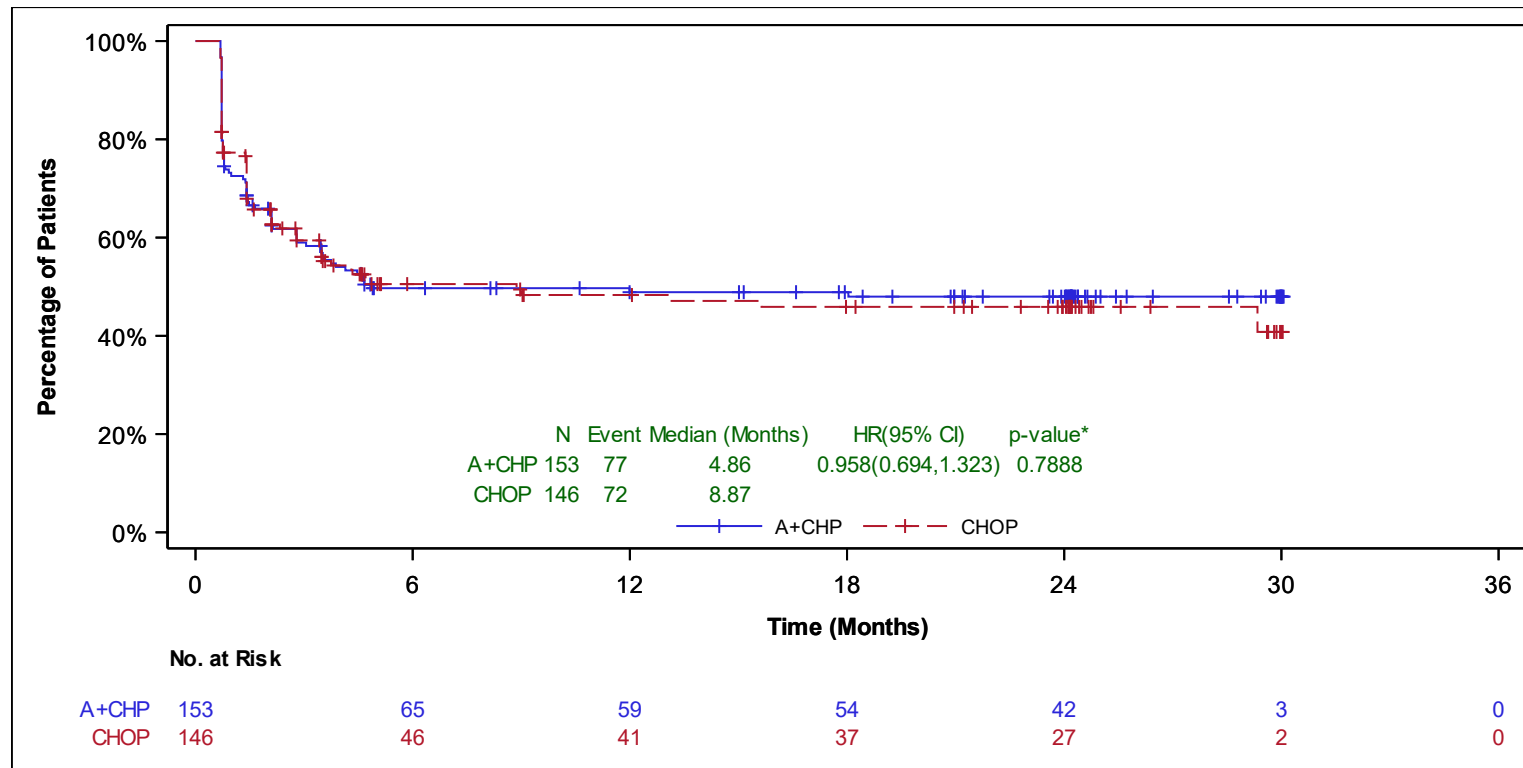


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Fatigue um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ-C30: Europäische Organisation für die Erforschung und Behandlung von Krebs Lebensqualitätsfragebogen C30; HR: Hazard Ratio

Ein Hazard Ratio <1 steht für einen Vorteil des A+CHP-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.6.8A (15)

Die Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Fatigue zeigt keine relevanten Unterschiede zwischen der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und der CHOP-Gruppe.

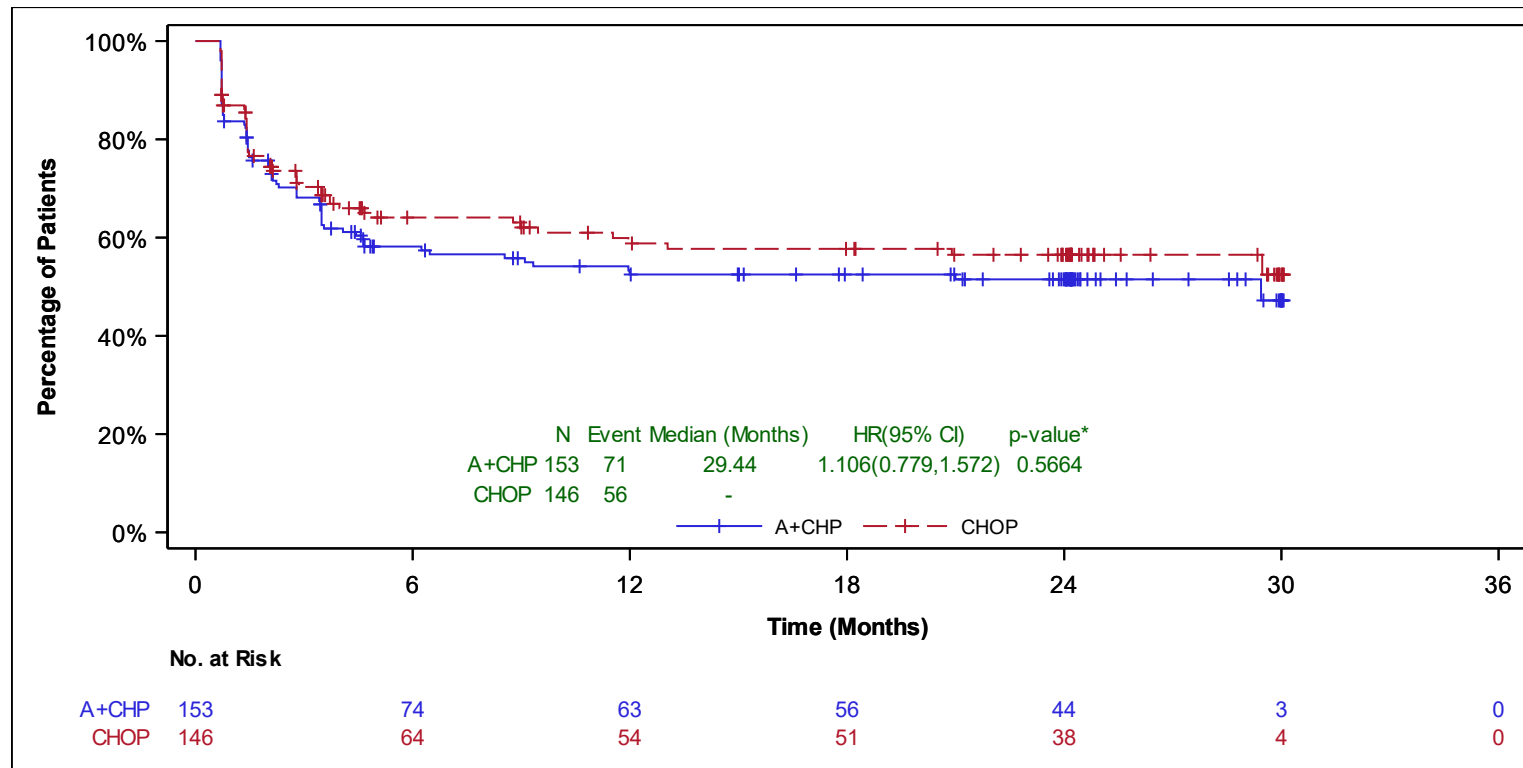


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerz um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ-C30: Europäische Organisation für die Erforschung und Behandlung von Krebs Lebensqualitätsfragebogen C30; HR: Hazard Ratio

Ein Hazard Ratio <1 steht für einen Vorteil des A+CHP-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.6.9A (15)

Die Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerz zeigt keine relevanten Unterschiede zwischen der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und der CHOP-Gruppe.

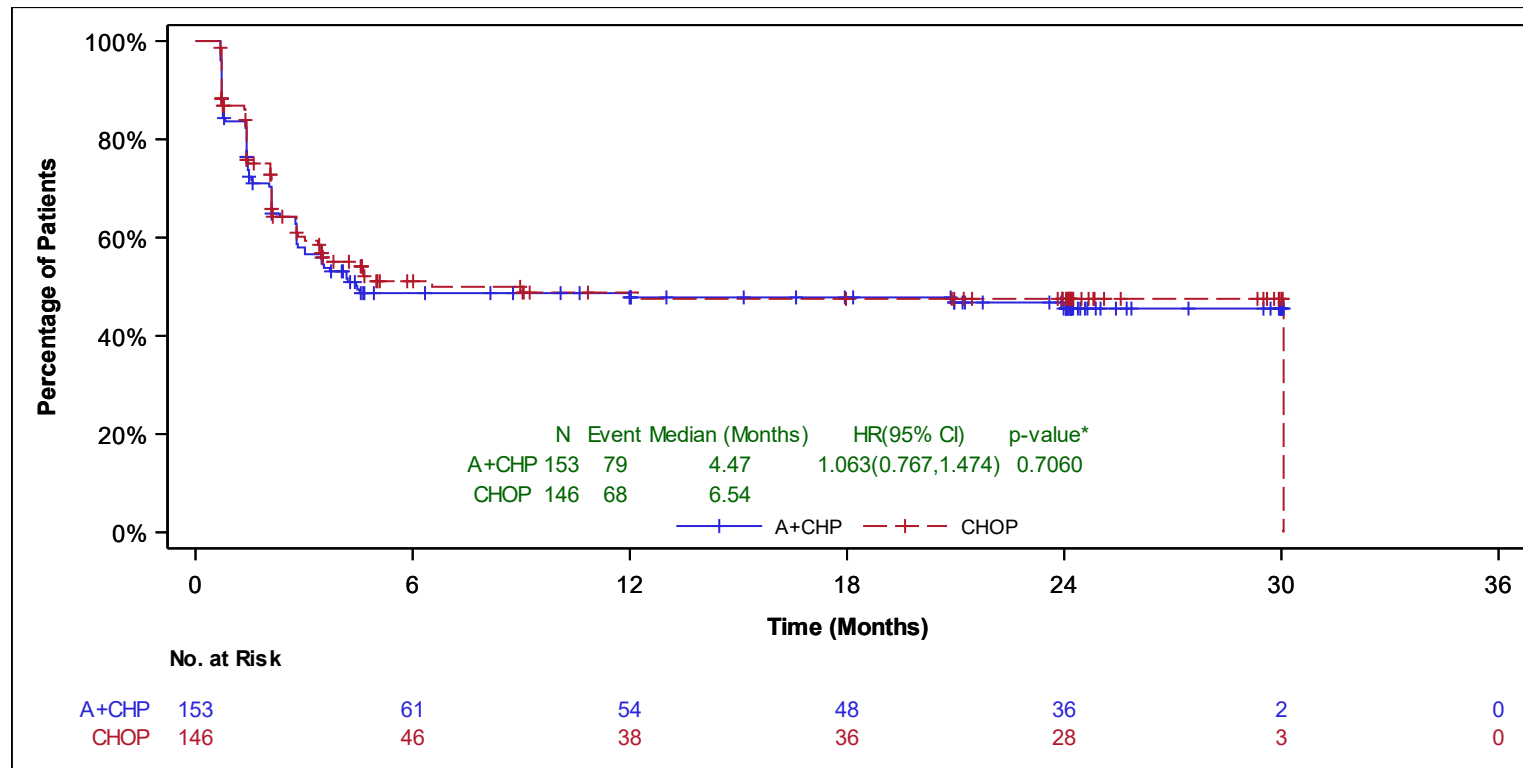


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ-C30: Europäische Organisation für die Erforschung und Behandlung von Krebs Lebensqualitätsfragebogen C30; HR: Hazard Ratio

Ein Hazard Ratio <1 steht für einen Vorteil des A+CHP-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.6.10A (15)

Die Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zeigt keine relevanten Unterschiede zwischen der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und der CHOP-Gruppe.

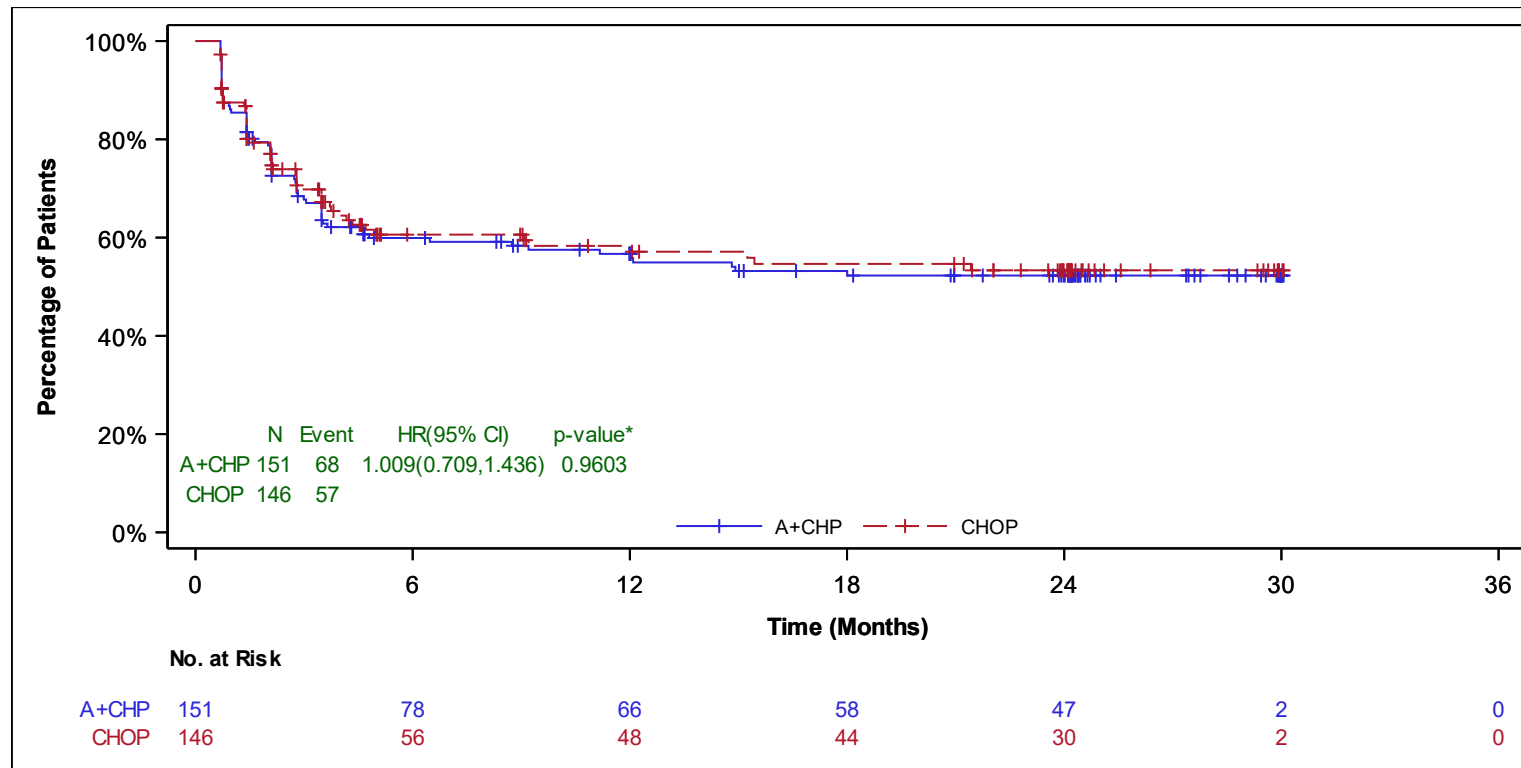


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ-C30: Europäische Organisation für die Erforschung und Behandlung von Krebs Lebensqualitätsfragebogen C30; HR: Hazard Ratio

Ein Hazard Ratio <1 steht für einen Vorteil des A+CHP-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.6.11A (15)

Die Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe zeigt keine relevanten Unterschiede zwischen der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und der CHOP-Gruppe.

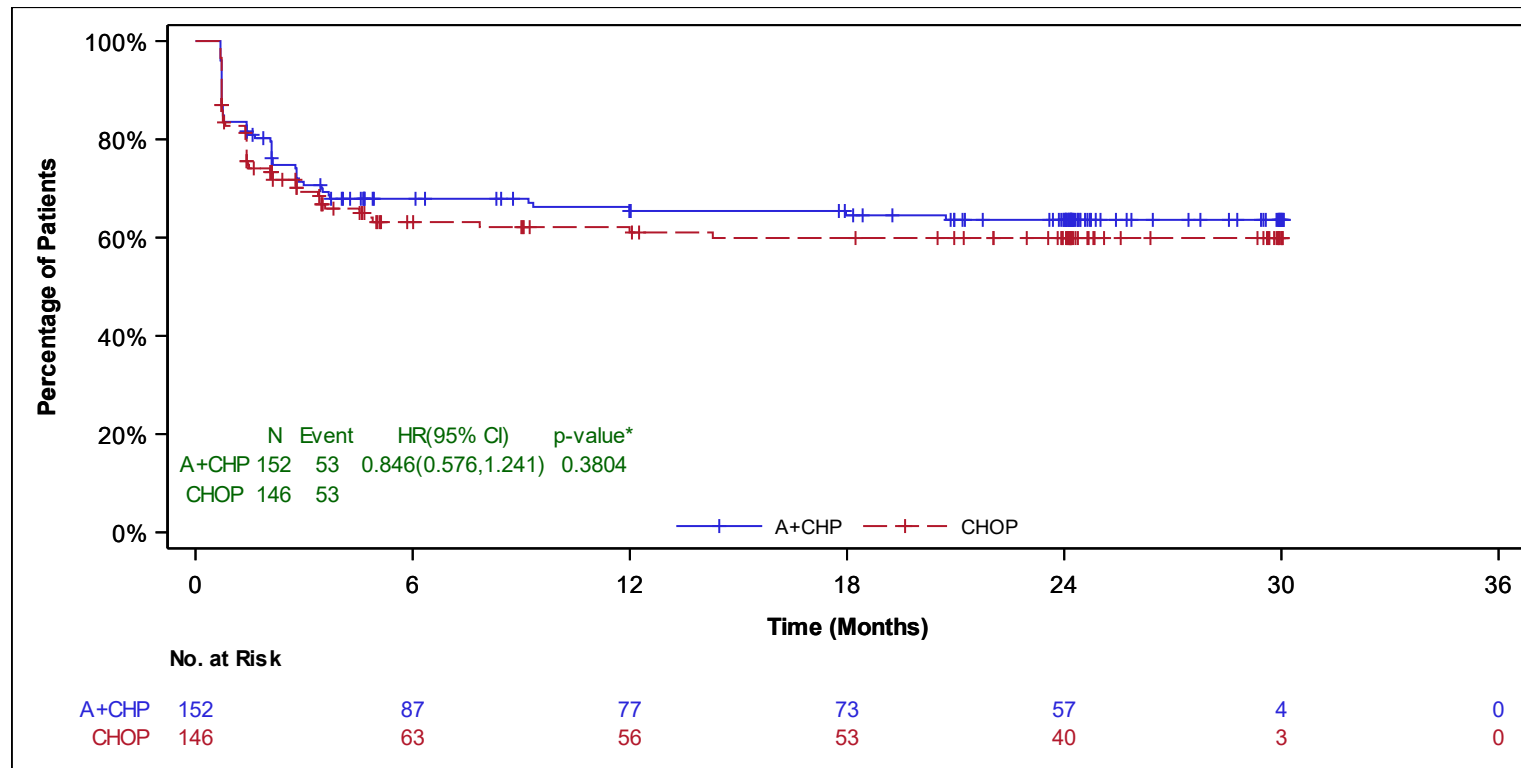


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schlaflosigkeit um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ-C30: Europäische Organisation für die Erforschung und Behandlung von Krebs Lebensqualitätsfragebogen C30; HR: Hazard Ratio

Ein Hazard Ratio <1 steht für einen Vorteil des A+CHP-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.6.12A (15)

Die Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schlaflosigkeit zeigt keine relevanten Unterschiede zwischen der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und der CHOP-Gruppe.

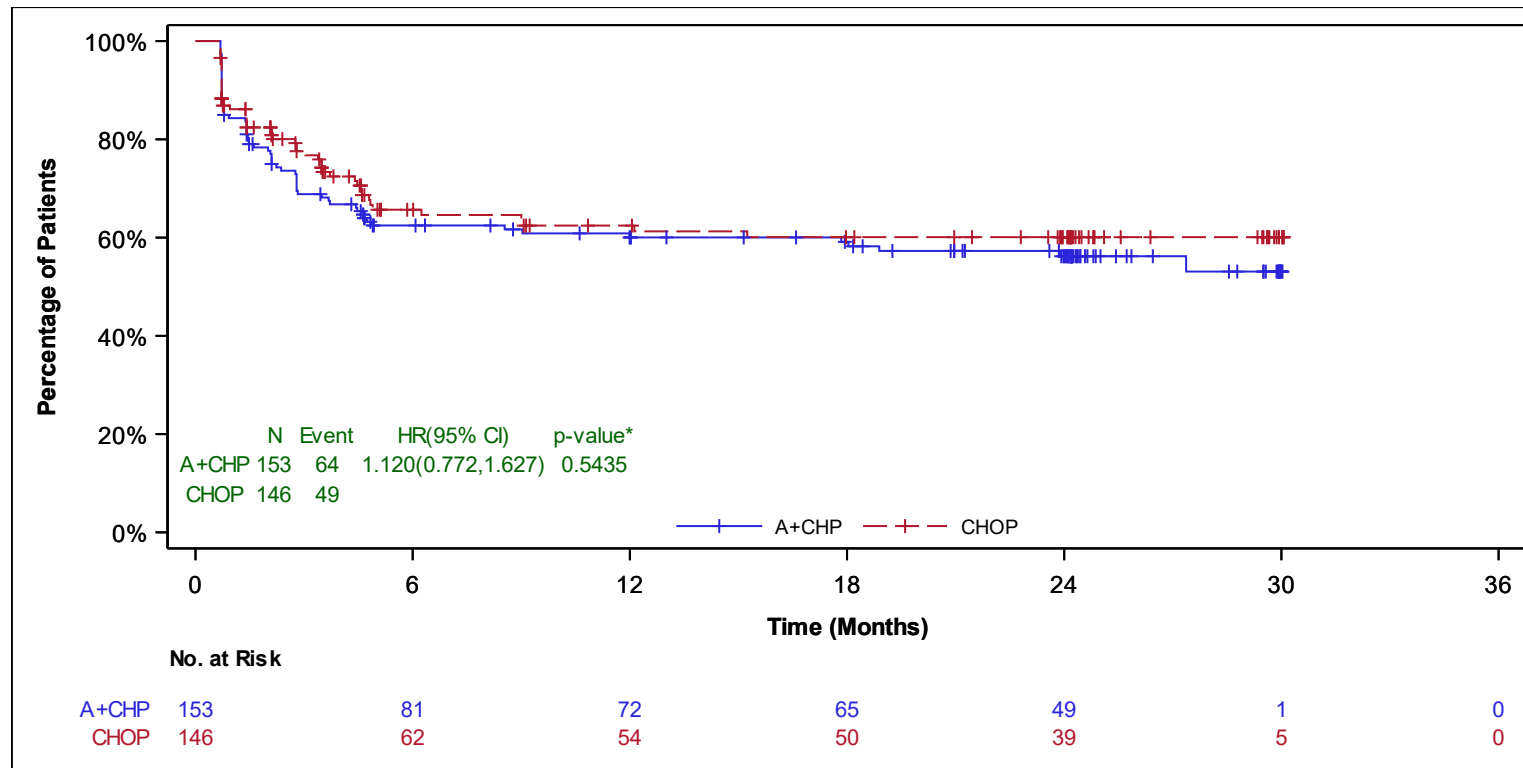


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Appetitverlust um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ-C30: Europäische Organisation für die Erforschung und Behandlung von Krebs Lebensqualitätsfragebogen C30; HR: Hazard Ratio

Ein Hazard Ratio <1 steht für einen Vorteil des A+CHP-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.6.13A (15)

Die Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Appetitverlust zeigt keine relevanten Unterschiede zwischen der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und der CHOP-Gruppe.

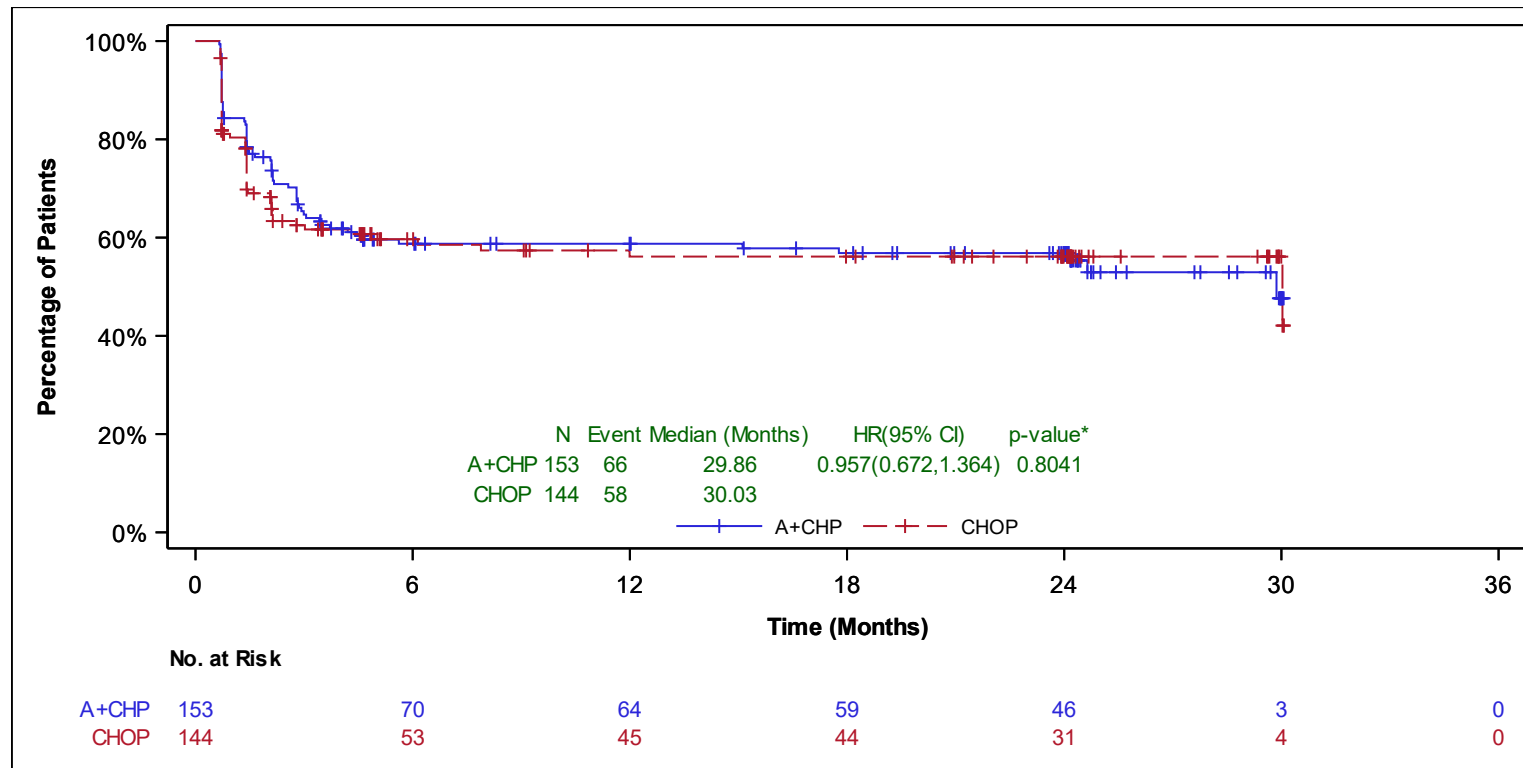


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Obstipation um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ-C30: Europäische Organisation für die Erforschung und Behandlung von Krebs Lebensqualitätsfragebogen C30; HR: Hazard Ratio

Ein Hazard Ratio <1 steht für einen Vorteil des A+CHP-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.6.14A (15)

Die Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Obstipation zeigt keine relevanten Unterschiede zwischen der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und der CHOP-Gruppe.

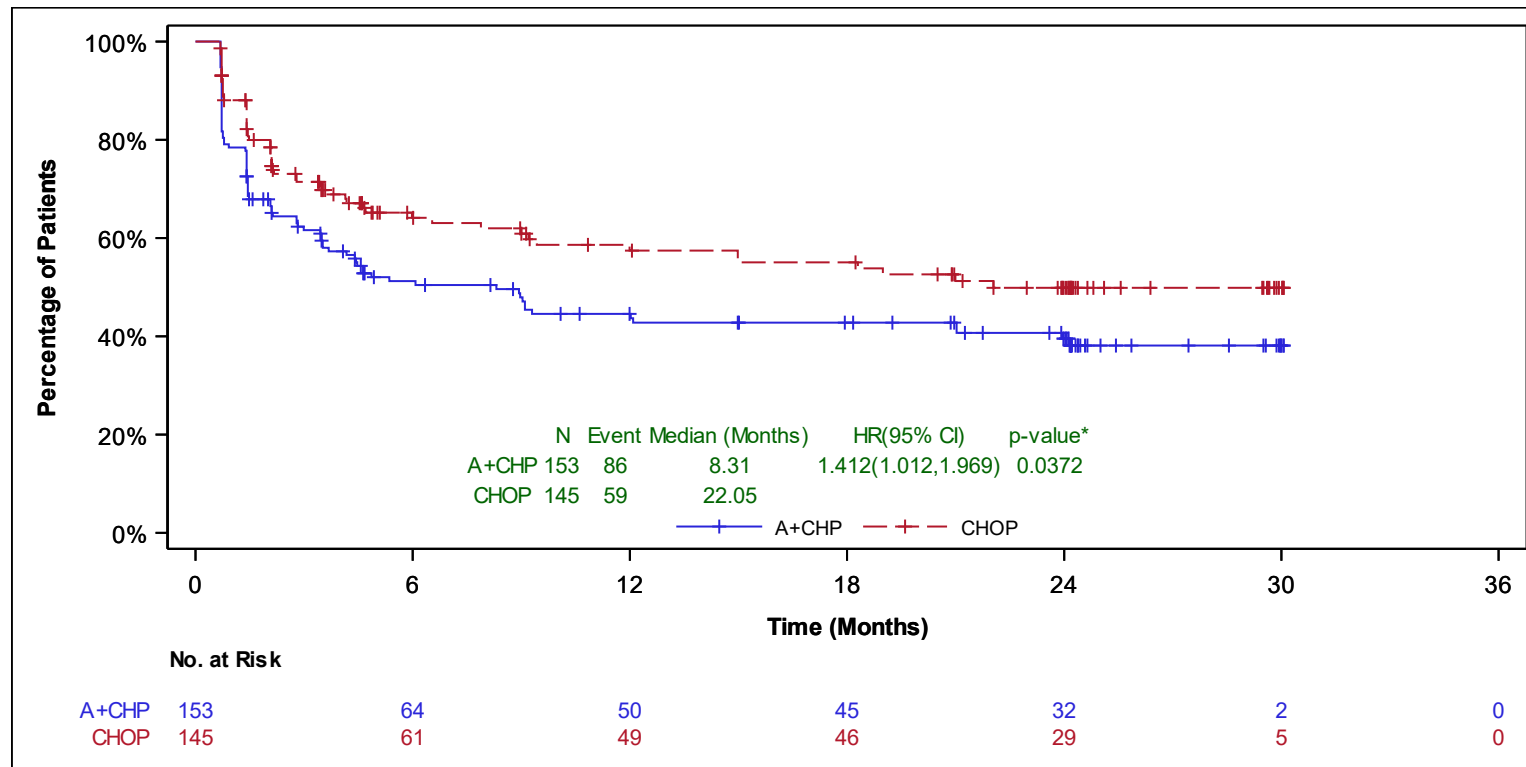


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Diarrhö um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ-C30: Europäische Organisation für die Erforschung und Behandlung von Krebs Lebensqualitätsfragebogen C30; HR: Hazard Ratio

Ein Hazard Ratio <1 steht für einen Vorteil des A+CHP-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.6.15A (15)

Die Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Fatigue zeigt ab dem ersten Monat in der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe eine höhere Rate an Patienten mit Verschlechterung der Diarrhö-Symptomatik als in der CHOP-Gruppe.

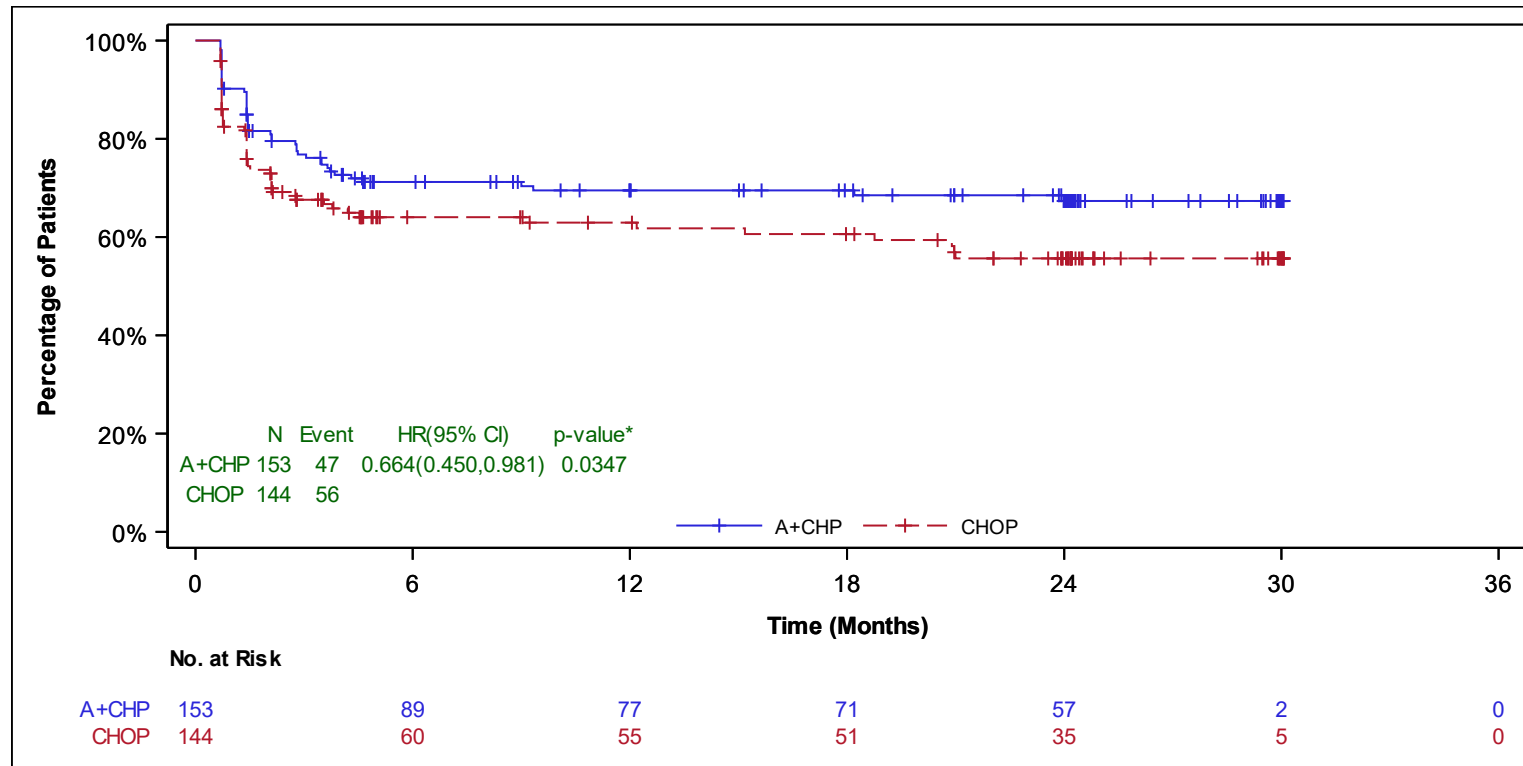


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala finanzielle Schwierigkeiten um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ-C30: Europäische Organisation für die Erforschung und Behandlung von Krebs Lebensqualitätsfragebogen C30; HR: Hazard Ratio

Ein Hazard Ratio <1 steht für einen Vorteil des A+CHP-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.6.16A (15)

Die Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala finanzielle Schwierigkeiten unterscheidet sich ab dem 2. Monat zwischen der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und der CHOP-Gruppe. Im weiteren Studienverlauf nehmen die Unterschiede kontinuierlich zu.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da in diese Nutzenbewertung nur eine Studie eingeschlossen werden konnte, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Zur Übertragbarkeit der Studie ECHELON-2 insgesamt wird auf den Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

Der Endpunkt Symptomskalen (EORTC QLQ-C30) wurde auf der Basis des international akzeptierten und validierten EORTC QLQ-C30-Fragebogens wie vorgesehen durch die Patienten selbst erhoben. Die Ergebnisse der Studie ECHELON-2 zum Endpunkt Symptome lassen sich ohne Einschränkung auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

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

4.3.1.3.1.2.9 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – RCT

Tabelle 4-54: Operationalisierung von Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Studie	Operationalisierung
ECHELON-2	<p>Der EQ-5D ist ein explorativer Endpunkt der Studie ECHELON-2.</p> <p><u>Definition:</u> Der EQ-5D ist ein allgemeiner, krankheitsübergreifender, standardisierter Fragebogen zur Messung der Lebensqualität in gesundheitsökonomischen Betrachtungen. Er besteht aus zwei Teilbereichen: einem Fragebogen (EQ-5D-3L-Fragebogen) und einer visuellen Analogskala (Visual Analogue Scale, VAS) (24).</p> <p>Mit dem Fragebogen beurteilen die Patienten ihre Lebensqualität anhand von fünf Dimensionen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mobilität 2. Die Fähigkeit für sich selbst zu sorgen 3. Die Fähigkeit alltägliche Tätigkeiten durchzuführen 4. Schmerzen/körperliche Beschwerden 5. Angst/Niedergeschlagenheit. <p>Die Patienten bewerten die fünf Dimensionen mittels einer 3-Punkteskala (1 = keine Probleme, 2 = moderate Probleme, 3 = ernsthafte Probleme). Insgesamt sind 243 verschiedene Antworten möglich.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Die VAS ist eine senkrechte Skala, auf der Patienten ihren Gesundheitszustand von 0 (schlechtesten Gesundheitszustand) bis 100 (besten Gesundheitszustand) selbst einschätzen und eintragen können.</p> <p><u>Erhebung:</u> Die Erhebung des EQ-5D erfolgte jeweils am ersten Tag der Behandlungszyklen, bei EoT und während der Nachbeobachtungsvisiten nach Abschluss der Studienbehandlung bis zum Ablauf von 2 Jahren dreimonatlich (bei Patienten mit Progression sechsmonatlich) und danach alle 6 Monate bis zum Tod oder bis zum Ende der Studie, was immer zuerst kam. Die Fragebögen wurden bei den Visiten jeweils vor der Durchführung irgendwelcher anderen Studienaktivitäten von den Patienten ausgefüllt.</p> <p><u>Präsentation:</u> Dargestellt werden die Ergebnisse für den EQ-5D VAS in der Endpunktkategorie Morbidität als Maß für den Gesundheitszustand des Patienten (MWD [95 %-KI])</p> <p>MID-Analyse: Die Zeit bis zur bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung des EQ-5D VAS um 10 Punkte (MID) wird mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt. Die 95 %-Konfidenzintervalle werden mit der komplementären Log-log-Transformation berechnet. Der p-Wert wurde mit einem stratifizierten Log-Rank-Test (Stratifizierungsfaktoren: ALK-positives sALCL: Ja/Nein; IPI Score: 0-1/2-3/4-5) berechnet.</p> <p>MMRM-Analyse: Die Analyse der longitudinal erhobenen Symptomskalen erfolgte mittels MMRM unter Einschluss des Patienten als zufälligen Effekt. Für diese Analysen wurden Patienten der ITT-Population berücksichtigt, die bei Baseline mindestens einen Subskalenwert aufwiesen und die mindestens an einer Visite nach Baseline teilnahmen. Die Ergebnisse der MMRM-Analyse werden über den gesamten Messzeitraum als adjustierte Mittelwertdifferenz (least squares mean difference) mit 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert dargestellt. Zusätzlich werden jeweils standardisierte mittlere Differenzen inklusive 95 %-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt. Je nach Effektrichtung wird eine Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 für das 95 %-KI von Hedges' g verwendet, um die Relevanz einer statistisch signifikanten mittleren Differenz zu beurteilen.</p> <p>Dargestellt werden die Ergebnisse der MMRM-Analysen während der Studienbehandlung bis EoT (bis EOT) und die Ergebnisse der MMRM-Analysen während der gesamten Beobachtungszeit (Gesamt).</p> <p><u>Analyse:</u> Die Analyse erfolgte in der ITT-Population bei Patienten mit Baseline- plus mindestens einer Post-Baseline-Untersuchung. Der Datenschnitt war am 15. August 2018. Für diese Nutzenbewertung wurde der Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) post-hoc in der zulassungskonformen Population (sALCL) analysiert.</p> <p>Die Berechnung der Rücklaufquoten basierte auf der Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt lebenden Patienten.</p> <p>Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung: Die Ereignisraten wurden für beide Behandlungsgruppen mittels Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt. Die dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle wurden unter Verwendung der komplementären Log-log-Transformation berechnet. Die Schätzung des Hazard Ratios erfolgte mittels Cox-Regression. Der p-Wert wurde mit einem stratifizierten Log-Rank-Test (Stratifizierungsfaktoren: ALK-positives sALCL: Ja/Nein; IPI Score: 0-1/2-3/4-5) ermittelt.</p>
	<p>ALK: Anaplastische Lymphomkinase; EoT: Visite zum Behandlungsende; EoT: Visite zum Behandlungsende; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensionen; IPI: Internationaler prognostischer Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MWD: Mittelwertdifferenz; sALCL: systemisches großzelliges anaplastisches Lymphom VAS: Visuelle Analog-Skala</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ECHELON-2>	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie ECHELON-2 war eine doppelblinde, aktiv kontrollierte, randomisierte Doppel-Dummy-Studie. Patienten, behandelnde Ärzte und IRF waren für die Behandlungsallokation des Patienten verblindet. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Erhebung des Endpunktes Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) erfolgte wie vorab im Prüfplan geplant. Die für die Behandlungsallokation verblindeten Patienten füllten bei jeder Visite vor der Durchführung aller anderen Studienaktivitäten die Fragebögen aus. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wird insgesamt als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-56: Rücklaufquoten für Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Studie ECHELON-2	Brentuximab Vedotin plus AVD N=162		Kontrolltherapie (ABVD) N=154	
	Patienten ^a n	Rücklaufquote n (%)	Patienten ^a n	Rücklaufquote n (%)
Studienbeginn	162	155 (95,7)	154	149 (96,8)
Zyklus 2	159	154 (96,9)	151	139 (92,1)
Zyklus 3	159	152 (95,6)	148	135 (91,2)
Zyklus 4	158	149 (94,3)	145	130 (89,7)
Zyklus 5	157	144 (91,7)	142	122 (85,9)
Zyklus 6	157	143 (91,1)	141	114 (80,9)

Studie ECHELON-2	Brentuximab Vedotin plus AVD N=162		Kontrolltherapie (ABVD) N=154	
	Patienten ^a n	Rücklaufquote n (%)	Patienten ^a n	Rücklaufquote n (%)
Zyklus 7	157	35 (22,3)	140	32 (22,9)
Zyklus 8	157	31 (19,7)	140	33 (22,6)
EoT	157	142 (90,4)	140	126 (90,0)
Langzeitnachbeobachtung 9 Monate	150	108 (72,0)	126	89 (70,6)
Langzeitnachbeobachtung 12 Monate	148	110 (74,3)	126	84 (66,7)
Langzeitnachbeobachtung 15 Monate	147	102 (69,4)	125	85 (68,0)
Langzeitnachbeobachtung 18 Monate	147	101 (68,7)	124	82 (66,1)
Langzeitnachbeobachtung 21 Monate	147	87 (59,2)	124	75 (60,5)
Langzeitnachbeobachtung 24 Monate	146	88 (60,3)	123	74 (60,2)
Langzeitnachbeobachtung 30 Monate	145	64 (44,1)	123	56 (45,4)
Langzeitnachbeobachtung 36 Monate	145	51 (35,2)	123	44 (35,8)
Langzeitnachbeobachtung 42 Monate	144	34 (23,6)	123	33 (26,8)
Langzeitnachbeobachtung 48 Monate	144	19 (13,2)	123	20 (16,3)
Langzeitnachbeobachtung 54 Monate	144	8 (5,6)	123	12 (9,8)
Langzeitnachbeobachtung 60 Monate	144	2 (1,4)	122	2 (1,6)
In der Auswertung berücksichtigt (Baseline-Wert und mind. ein Folgewert)				
MMRM-Analyse	162	149 (92,0)	154	145 (94,2)
MID-Analyse	162	149 (92,0)	154	145 (94,2)
^a Lebende Patienten, verstorbene Patienten wurden von der Gesamtzahl der Patienten abgezogen. CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; EoT: Visite zum Behandlungsende; EQ-5D VAS: Europäischer Lebensqualitäts-Fragebogen – 5 Dimensionen visuelle Analogskala; MID: Minimal Important Difference; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 35.1.2.7.22 (15)				

Die Rücklaufquoten des EQ-5D VAS-Fragebogens lagen bis zum Behandlungsende (EoT) in beiden Studienarmen oberhalb von 70 %. Patienten, die zum Erhebungszeitpunkt verstorben

waren, wurden in dieser Berechnung nicht berücksichtigt. Bei den Rücklaufquoten für die Zyklen 7 und 8 ist zu berücksichtigen, dass – wie präspezifiziert festgelegt - nur ein geringer Teil der Patienten mehr als 6 Behandlungszyklen erhalten hat (siehe Tabelle 4-14).

Nach Behandlungsende wurde der Schwellenwert von 70 % Rücklaufquote in der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe nur noch zu den Zeitpunkten 9 und 12 Monate Nachbeobachtung und in der Kontrollgruppe nur noch zum Zeitpunkt 9 Monate Nachbeobachtung erreicht. Danach lagen die Rücklaufquoten durchweg unter 70 %. Deshalb wird die MMRM-Analyse über die gesamte Beobachtungsperiode lediglich ergänzend dargestellt.

In die MMRM-Analyse und die MID-Analysen wurden jeweils 92,0 % der Brentuximab Vedotin plus CHP-Patienten und 94,2 % der CHOP-Patienten eingeschlossen.

Die Einzelergebnisse zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten sind in Anhang 4-G abgelegt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MMRM-Analyse

Studie: ECHELON-2	Brentuximab Vedotin plus CHP				Kontrolltherapie (CHOP)				Brentuximab Vedotin plus CHP vs. Kontrolltherapie (CHOP)	
	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	MWD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g, SMD [95 %-KI]
Bis EoT	152	61,1 (24,88)	149	8,5 (15,22)	150	63,0 (24,02)	145	9,0 (15,27)	-0,46 [-3,95; 3,03] 0,7942	-0,03 [-0,26; 0,20]
Gesamt	152	61,1 (24,88)	149	12,6 (14,66)	150	63,0 (24,02)	145	11,6 (14,83)	0,93 [-2,44; 4,30] 0,5888	0,06 [-0,17; 0,29]

^a Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Chi-Quadrat-Test
 CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CR: Vollständige Remission; EoT: Visite zum Behandlungsende; ; EQ-5D VAS: Europäischer Lebensqualitäts-Fragebogen – 5 Dimensionen visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; ; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; vs.: versus
 Quelle: Zusatzanalysen Tabelle t35.1.2.7.1.B (15)

Die MMRM-Analysen zu Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Das gilt sowohl für die Analyse während der randomisierten Studienbehandlung (bis EoT; MWD: -0,46 [95 %-KI: -3,95; 3,03], p=0,7942) als auch für die Analysen der gesamten Beobachtungsperiode (Gesamt; MWD: 0,93 [95 %-KI: -2,44; 4,30], p=0,5888).

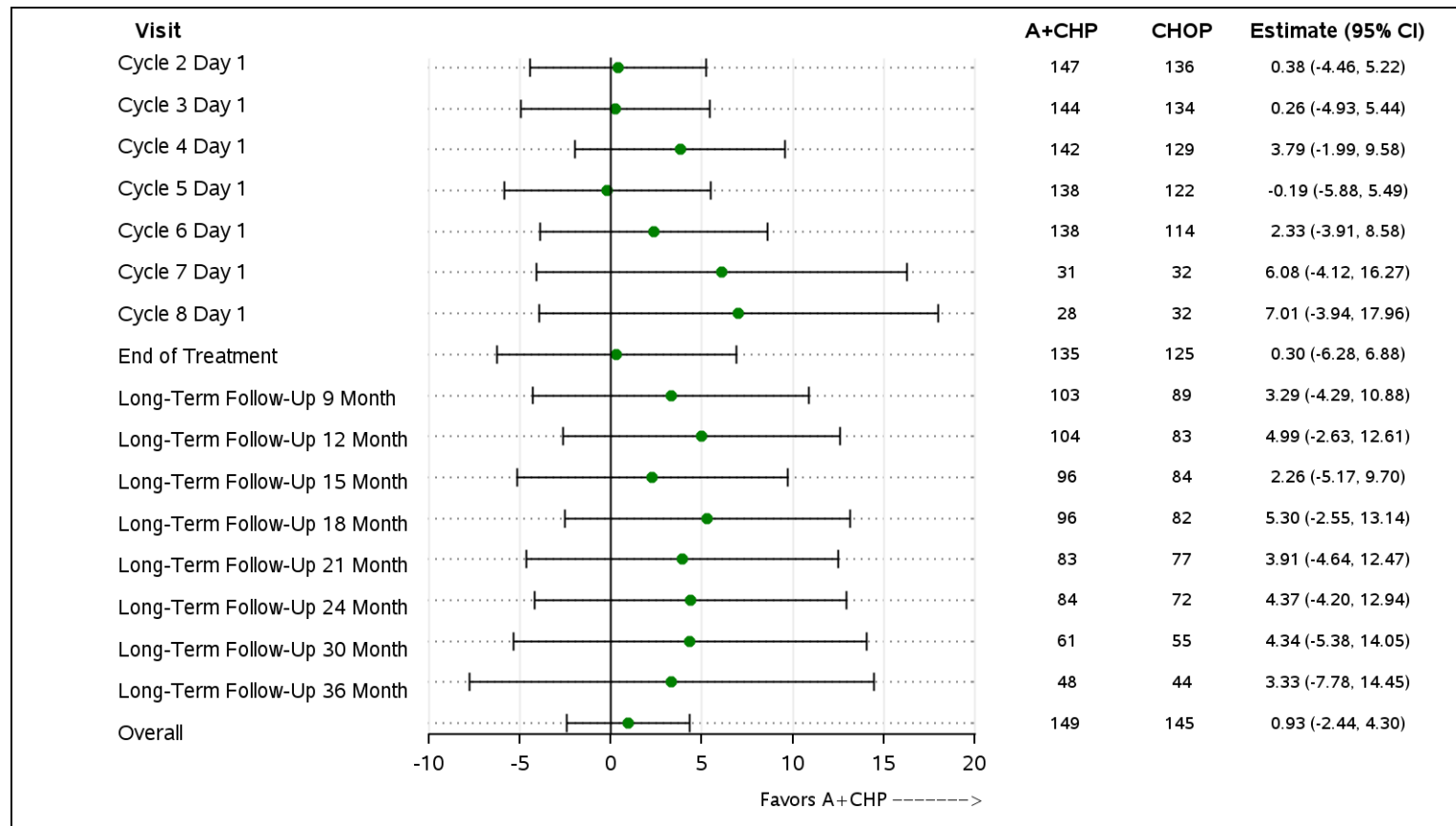


Abbildung 46: Forest-Plot-Darstellung der Veränderungen von Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) gegenüber Baseline im Verlauf der Studie ECHELON-2

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; EQ-5D VAS: Europäischer Lebensqualitäts-Fragebogen – 5 Dimensionen visuelle Analogskala; Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.7.1 (15)

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) um 10 Punkte (MID) aus der Studie ECHELON-2

ECHELON-2 Endpunkt	Brentuximab Vedotin plus CHP				Kontrolltherapie (CHOP)				Brentuximab Vedotin plus CHP vs. Kontrolltherapie (CHOP)	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median Monate [95 %-KI]	6-Monatsrate ^b KM % [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median Monate [95 %-KI]	6-Monatsrate ^b KM % [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert ^a
EQ-5D VAS	149	95 (64)	2,14 [1,41; 6,47]	42,5 [34,4; 50,3]	145	88 (61)	4,67 [2,10; 15,11]	47,6 [39,0; 55,7]	1,06 [0,79; 1,42]	0,6888

^a Stratifizierter Log-Rank-Test (Stratifizierungsfaktoren: ALK+ sALCL Ja/Nein; IPI-Score 0-1/2-3/4-5 bei Randomisierung)

^b Patienten ohne Verbesserung

Ein Hazard Ratio >1 steht für einen Vorteil des Brentuximab Vedotin plus CHP-Arms.

sALCL: Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom; ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; EQ-5D: Europäischer Lebensqualitäts-Fragebogen – 5 Dimensionen; IPI: Internationaler prognostischer Index; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; VAS: Visuelle Analogskala; vs.: versus

Quelle: Zusatzanalysen, Tabellen t35.1.2.5.1 (15)

Die Analyse der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) um 10 Punkte (MID) zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und der CHOP-Gruppe (Hazard Ratio: 1,06 [95 %-KI: 0,79; 1,42], p=0,6888).

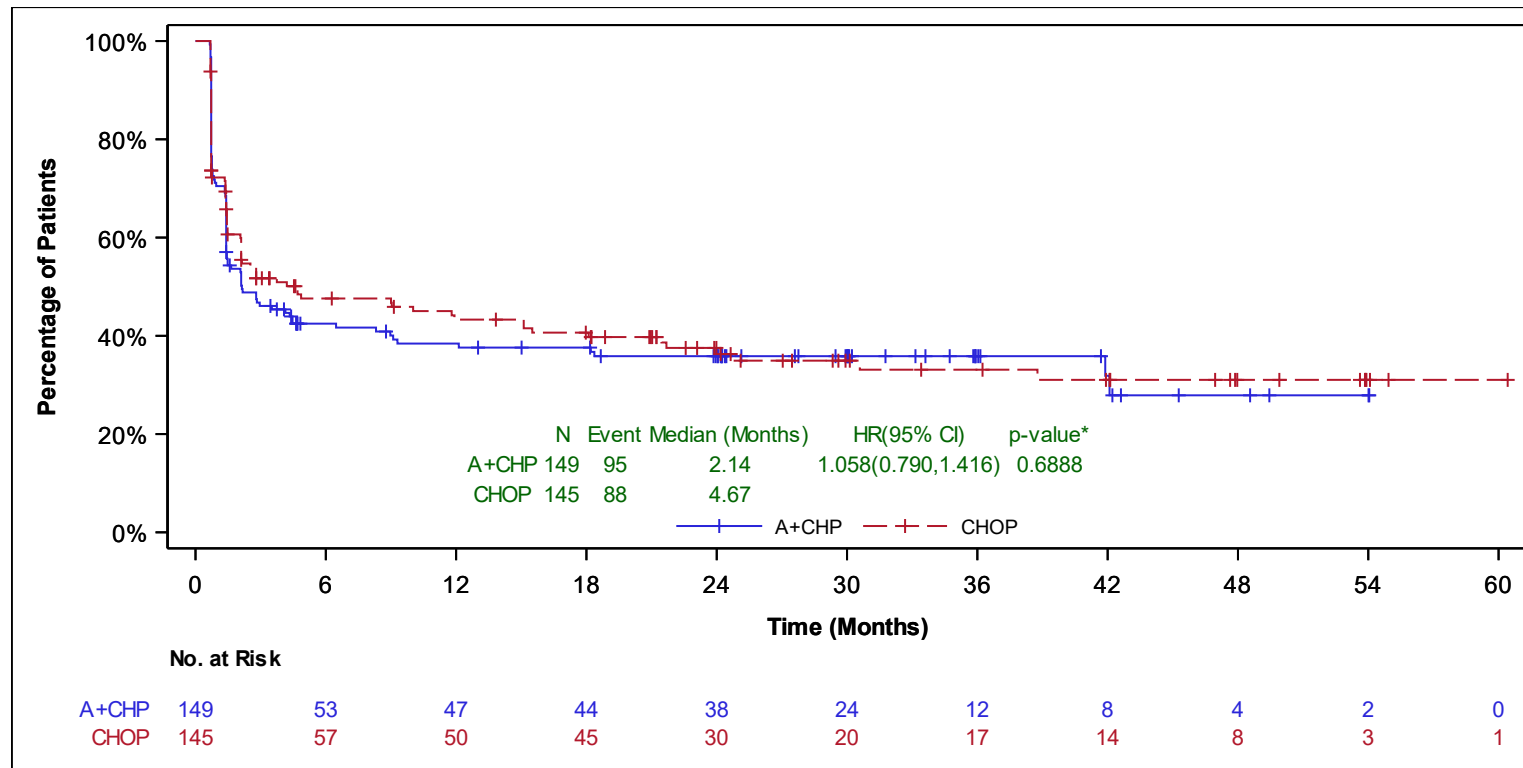


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) um 10 Punkte (MID) in der Studie ECHELON-2

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ-C30: Europäische Organisation für die Erforschung und Behandlung von Krebs Lebensqualitätsfragebogen C30; HR: Hazard Ratio

Ein Hazard Ratio >1 steht für einen Vorteil des A+CHP-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.5.1A (15)

Die Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) um 10 Punkte (MID) zeigt vergleichbare Verläufe der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und der CHOP-Gruppe.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) um 10 Punkte (MID) aus der Studie ECHELON-2

ECHELON-2 Endpunkt	Brentuximab Vedotin plus CHP				Kontrolltherapie (CHOP)				Brentuximab Vedotin plus CHP vs. Kontrolltherapie (CHOP)	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	25. Perzentile Monate	6-Monatsrate ^b KM % [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	25. Perzentile Monate	6-Monatsrate ^b KM % [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert ^a
EQ-5D VAS	149	63 (42)	2,10	60,1 [51,6; 67,5]	145	57 (39)	2,79	66,7 [57,9; 74,0]	1,05 [0,74; 1,51]	0,7677

^a Stratifizierter Log-Rank-Test (Stratifizierungsfaktoren: ALK+ sALCL Ja/Nein; IPI-Score 0-1/2-3/4-5 bei Randomisierung)

^b Patienten ohne Verschlechterung

Ein Hazard Ratio <1 steht für einen Vorteil des Brentuximab Vedotin plus CHP-Arms.

sALCL: Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom; ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; EQ-5D: Europäischer Lebensqualitäts-Fragebogen – 5 Dimensionen; IPI: Internationaler prognostischer Index; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; NE: nicht erreicht; VAS: Visuelle Analogskala; vs.: versus

Quelle: Zusatzanalysen, Tabellen t35.1.2.6.1 (15)

Die Analyse der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) um 10 Punkte (MID) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Hazard Ratio: 1,05 [95 %-KI: 0,74; 1,51], p=0,7677).

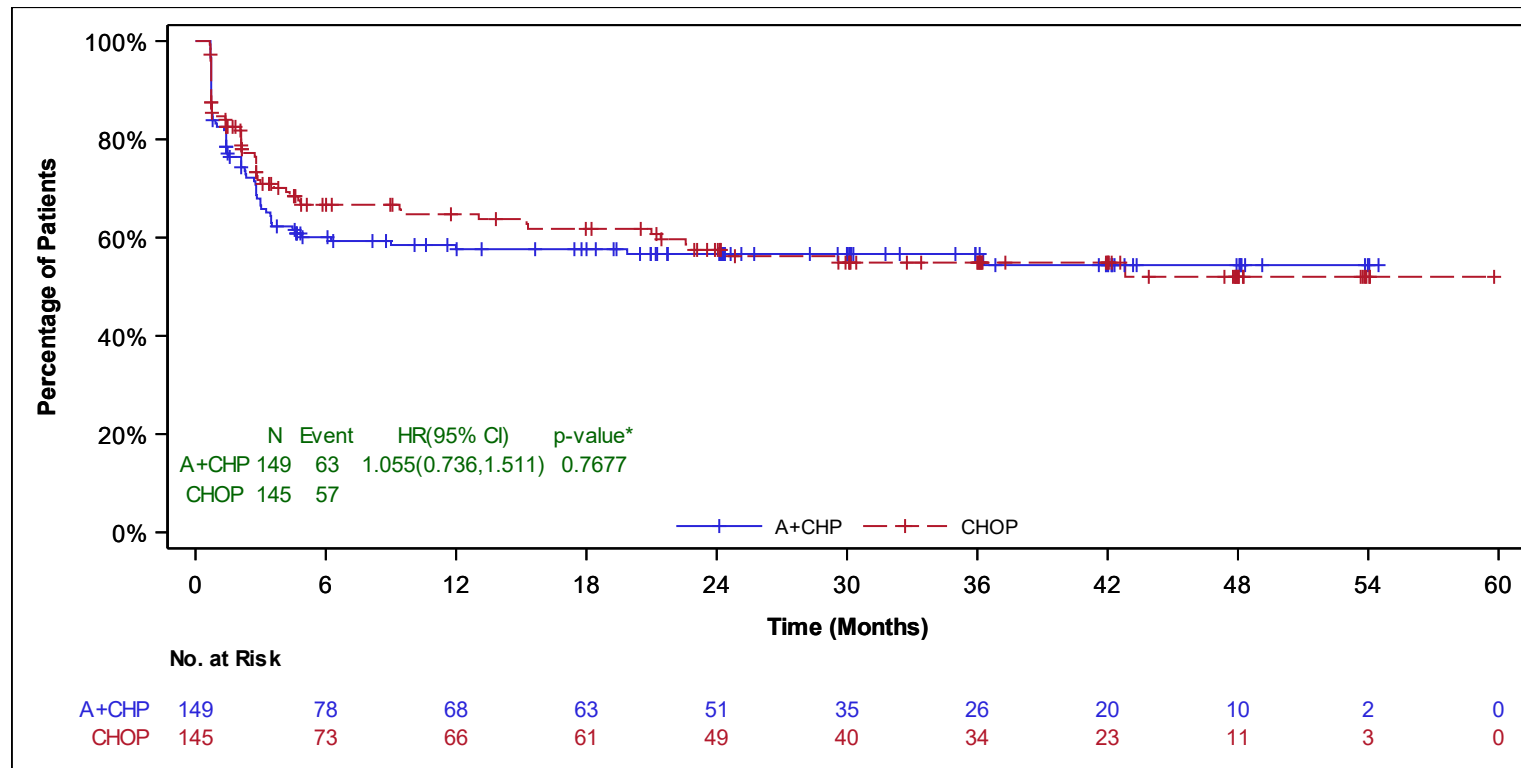


Abbildung 48: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) um 10 Punkte (MID) in der Studie ECHELON-2

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ-C30: Europäische Organisation für die Erforschung und Behandlung von Krebs Lebensqualitätsfragebogen C30; HR: Hazard Ratio

Ein Hazard Ratio <1 steht für einen Vorteil des A+CHP-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.6.1A (15)

Die Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) um 10 Punkte (MID) zeigt vergleichbare Verläufe der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und der CHOP-Gruppe.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da in diese Nutzenbewertung nur eine Studie eingeschlossen werden konnte, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Zur Übertragbarkeit der Studie ECHELON-2 insgesamt wird auf den Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

Der Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wurde auf der Basis des international akzeptierten und validierten Fragebogens EQ-5D VAS durch die Patienten selbst erhoben. Dieses Vorgehen entspricht dem deutschen Versorgungskontext. Die Ergebnisse der Studie ECHELON-2 zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) lassen sich deshalb auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

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

4.3.1.3.1.2.10 FACT/GOG-NTX Neurotoxizitäts-Subskala – RCT

Tabelle 4-60: Operationalisierung von FACT/GOG-NTX Neurotoxizitäts-Subskala

Studie	Operationalisierung
ECHELON-2	<p>Mit der FACT/GOG-NTX Neurotoxizitäts-Subskala wurde in der Studie ECHELON-2 der Effekt der behandlungsassoziierten Neurotoxizität auf die Symptomatik der Patienten erfasst.</p> <p><u>Definition:</u> Die FACT/GOG-NTX Neurotoxizitäts-Subskala umfasst 11 Fragen zu behandlungsassoziierten neurologischen Veränderungen (sensorisch, akustisch, motorisch, Dysfunktionen). Die Patienten beurteilen ihr Wohlbefinden auf der Basis einer fünfstufigen Skala (von 0 = “überhaupt nicht” bis 4 = “sehr viel”). Der Score reicht von 0 Punkten (keine Neuropathie) bis zu 44 Punkten (sehr starke Neuropathie) (25).</p> <p><u>Erhebung:</u> Die Erhebung der FACT/GOG-NTX Neurotoxizitäts-Subskala erfolgte bei allen Patienten am ersten Tag eines jeden Behandlungszyklus und bei EoT. Bei Patienten, die während der Studienbehandlung eine periphere Neuropathie entwickelten, wurde die Erhebung während der Nachbeobachtung bis zur Progression/Einleitung einer antineoplastischen Folgetherapie oder bis zum 24. Monat nach Erhalt der ersten Dosis – was immer zuerst auftrat – fortgesetzt.</p> <p>Die Fragebögen wurden bei den Visiten jeweils vor der Durchführung weiterer Studienaktivitäten von den Patienten ausgefüllt.</p> <p><u>Analyse:</u> Die Analyse erfolgte in der ITT-Population bei Patienten mit Baseline plus mindestens einer Post-Baseline-Untersuchung. Der Datenschnitt erfolgte am 15. August 2018. Für diese Nutzenbewertung wurde die FACT/GOG-NTX Neurotoxizitäts-Subskala post-hoc in der zulassungskonformen Population (sALCL) analysiert.</p> <p>Die Analyse der longitudinal erhobenen Symptomskalen erfolgte mittels MMRM unter Einschluss des Patienten als zufälligen Effekt. Für diese Analysen wurden Patienten der ITT-Population berücksichtigt, die bei Baseline mindestens einen Subskalenwert aufwiesen und die mindestens an einer Visite nach Baseline teilnahmen. Die Ergebnisse der MMRM-Analyse werden über den gesamten Messzeitraum als adjustierte Mittelwertdifferenz (least squares mean difference) mit 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert dargestellt. Zusätzlich werden jeweils standardisierte mittlere Differenzen inklusive 95 %-KI in Form von Hedges’ g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt. Je nach Effektrichtung wird eine Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 für das 95 %-KI von Hedges’ g verwendet, um die Relevanz einer statistisch signifikanten mittleren Differenz zu beurteilen.</p> <p>Dargestellt werden die Ergebnisse der MMRM-Analysen während der Studienbehandlung bis EoT (bis EOT) und die Ergebnisse der MMRM-Analysen während der gesamten Beobachtungszeit (Gesamt).</p> <p>Die Berechnung der Rücklaufquoten basierte auf der Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt lebenden Patienten.</p> <p>Gemäß Einschätzung des G-BA im Beratungsgespräch wird die FACT/GOG-NTX Neurotoxizitäts-Subskala der Nutzendimension Morbidität zugeordnet (11).</p>
<p>EoT: Visite zum Behandlungsende; FACT/GOG-NTX: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group Neurotoxicity-abbreviated; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; sALCL: systemisches großzelliges anaplastisches Lymphom</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FACT/GOG-NTX Neurotoxizitäts-Subskala in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ECHELON-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie ECHELON-2 war eine doppelblinde, aktiv kontrollierte, randomisierte Doppel-Dummy-Studie. Patienten, behandelnde Ärzte und IRF waren für die Behandlungsallokation der Patienten verblindet. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Erhebung des Endpunktes FACT/GOG-NTX Neurotoxizitäts-Subskala erfolgte wie im Prüfplan geplant. Die für die Behandlungsallokation verblindeten Patienten füllten bei jeder Visite vor der Durchführung aller anderen Studienaktivitäten die Fragebögen aus. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt FACT/GOG-NTX Neurotoxizitäts-Subskala wird deshalb insgesamt als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-62: Rücklaufquoten für FACT/GOG-NTX Neurotoxizitäts-Subskala

Studie ECHELON-2, zulassungskonforme Population (sALCL)	Brentuximab Vedotin plus AVD N=162		Kontrolltherapie (ABVD) N=154	
	Patienten ¹ n	Rücklaufquote n (%)	Patienten ¹ n	Rücklaufquote n (%)
Studienbeginn	162	155 (95,7)	154	151 (98,1)
Zyklus 2	159	154 (96,9)	151	143 (94,7)
Zyklus 3	159	154 (96,9)	148	136 (91,9)
Zyklus 4	158	150 (94,9)	145	131 (90,3)
Zyklus 5	157	145 (92,4)	142	122 (85,9)
Zyklus 6	157	144 (92,4)	141	115 (81,6)
Zyklus 7	157	34 (21,7)	140	33 (23,6)
Zyklus 8	157	30 (19,1)	140	33 (23,6)
EoT	157	136 (86,6)	140	108 (77,1)
Langzeitnachbeobachtung 9 Monate	150	100 (66,7)	126	73 (57,9)

Studie ECHELON-2, zulassungskonforme Population (sALCL)	Brentuximab Vedotin plus AVD N=162		Kontrolltherapie (ABVD) N=154	
	Patienten ¹ n	Rücklaufquote n (%)	Patienten ¹ n	Rücklaufquote n (%)
Langzeitnachbeobachtung 12 Monate	148	101 (68,2)	126	69 (54,8)
Langzeitnachbeobachtung 15 Monate	147	96 (65,3)	125	70 (56,0)
Langzeitnachbeobachtung 18 Monate	147	90 (61,2)	124	74 (59,7)
Langzeitnachbeobachtung 21 Monate	147	78 (53,1)	124	65 (52,4)
Langzeitnachbeobachtung 24 Monate	146	27 (18,5)	123	23 (18,7)
In der Auswertung berücksichtigt (Baseline-Wert und mind. ein Folgewert)				
MMRM-Analyse	162	152 (93,8)	154	146 (94,8)
¹ Lebende Patienten, verstorbene Patienten wurden von der Gesamtzahl der Patienten abgezogen. CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; EoT: Visite zum Behandlungsende; FACT/GOG-NTX: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group Neurotoxicity-abbreviated; MID: Minimal Important Difference; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 35.1.2.7.24 (15)				

Die Rücklaufquoten der FACT/GOG-NTX Neurotoxizitäts-Subskala lagen bis zum Behandlungsende (EoT) in beiden Studienarmen oberhalb von 70 %. Patienten, die zum Erhebungszeitpunkt verstorben waren, wurden in dieser Berechnung nicht berücksichtigt. Bei den Rücklaufquoten für die Zyklen 7 und 8 ist zu berücksichtigen, dass – wie präspezifiziert festgelegt - nur ein geringer Teil der Patienten mehr als 6 Behandlungszyklen erhalten hat (siehe Tabelle 4-14).

Nach Behandlungsende wurde der Schwellenwert von 70 % Rücklaufquote in beiden Gruppen nicht mehr erreicht. Danach lagen die Rücklaufquoten durchweg unter 70 %. Deshalb wird primär die MMRM-Analyse auf der Basis der Ergebnisse bis Behandlungsende (bis EoT) berücksichtigt. Die MMRM-Analyse über die gesamte Beobachtungsperiode wird ergänzend dargestellt.

In die MMRM-Analyse wurden 93,8 % der Brentuximab Vedotin plus CHP-Patienten und 94,8 % der CHOP-Patienten eingeschlossen.

Die Einzelergebnisse zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten sind in Anhang 4-G abgelegt.

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

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für FACT/GOG-NTX Neurotoxizitäts-Subskala mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MMRM-Analyse

Studie: ECHELON-2	Brentuximab Vedotin plus CHP				Kontrolltherapie (CHOP)				Brentuximab Vedotin plus CHP vs. Kontrolltherapie (CHOP)	
	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	MWD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g, SMD [95 %-KI]
Bis EoT	155	38,78 (6,197)	152	-2,1 (4,68)	151	39,42 (5,152)	146	-0,9 (4,71)	-0,89 [-1,96; 0,18] 0,1021	-0,19 [-0,42; 0,04]
Gesamt	155	38,78 (6,197)	152	-2,1 (4,85)	151	39,42 (5,152)	146	-0,9 (4,92)	-1,20 [-2,31; -0,09] 0,0343	-0,24 [-0,47; -0,02]

^a Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Chi-Quadrat-Test
 CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CR: Vollständige Remission; EoT: Visite zum Behandlungsende; FACT/GOG-NTX: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group Neurotoxicity-abbreviated; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; vs.: versus
 Quelle: Zusatzanalysen Tabelle t35.1.2.7.17B (15)

Die MMRM-Analyse der FACT/GOG-NTX Neurotoxizitäts-Subskala zeigt während der Behandlung (bis EoT) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (MWD: -0,89 [95 %-KI: -1,96; 0,18], p=0,1021). Die Analyse über die gesamte Beobachtungsperiode, d.h. randomisierte Behandlung plus Nachbeobachtung, zeigt eine statistisch signifikante Reduktion der Ausprägung der Neurotoxizität in der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe im Vergleich zur CHOP-Gruppe (Gesamt; MWD: -1,20 [95 %-KI: -2,31; -0,09], p=0,0343). Dieser Unterschied überschreitet jedoch auf Grundlage der Berechnung des Hedges g' nicht die klinische Irrelevanzschwelle (SMD: -0,24 [95 %-KI: -0,47; -0,02]). Eine validierte MID ist für dieses Instrument nicht verfügbar.

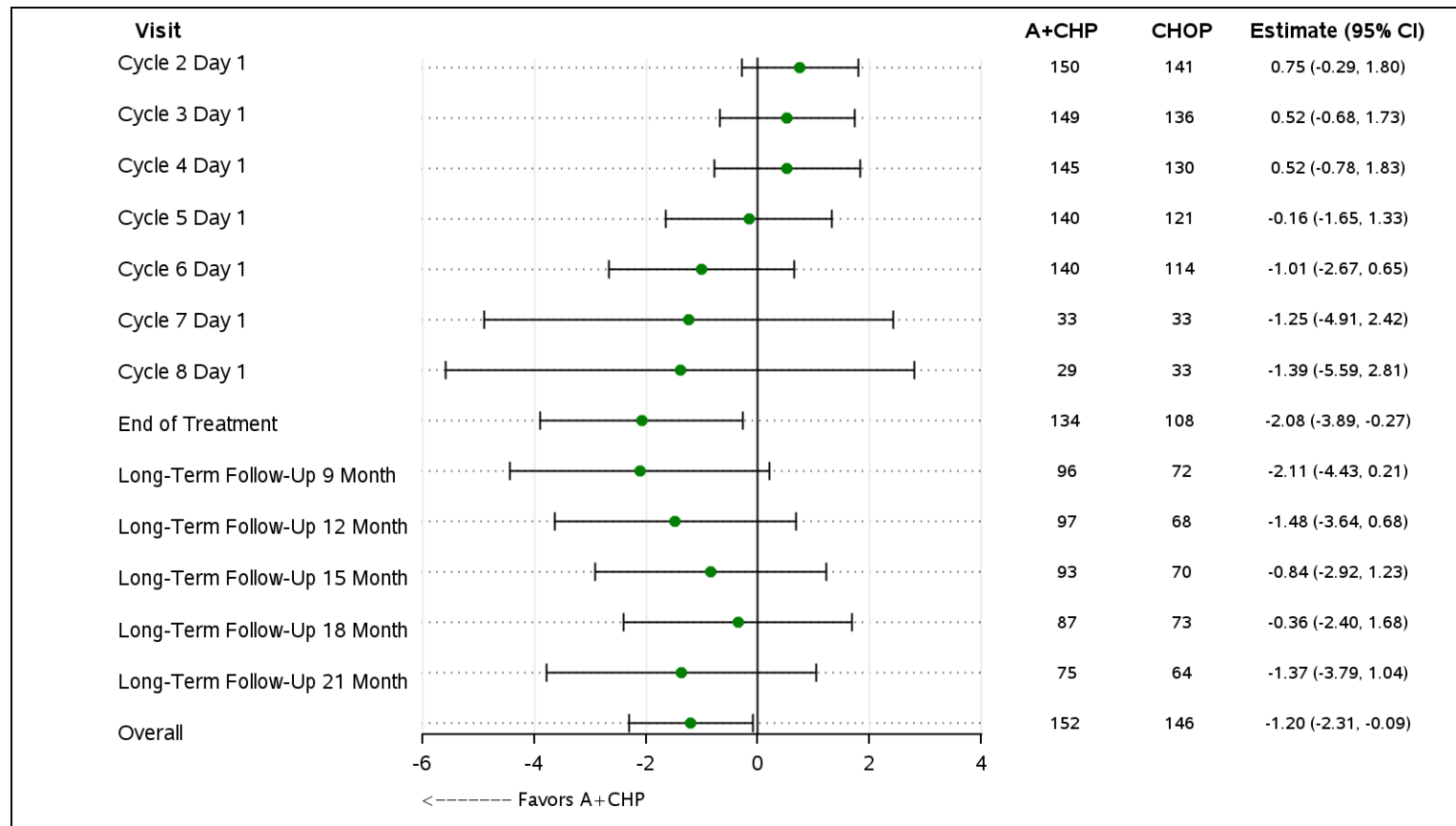


Abbildung 49: Forest-Plot-Darstellung der Veränderungen der FACT/GOG-NTX Neurotoxizitäts-Subskala gegenüber Baseline im Verlauf der Studie ECHELON-2

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; FACT/GOG-NTX: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group Neurotoxicity-abbreviated

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.7.17 (15)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da in diese Nutzenbewertung nur eine Studie eingeschlossen werden konnte, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Zur Übertragbarkeit der Studie ECHELON-2 insgesamt wird auf den Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

Der Endpunkt FACT/GOG-NTX Neurotoxizitäts-Subskala wurde auf der Basis eines Fragebogens durch die Patienten selbst erhoben. Dieses Vorgehen entspricht dem deutschen Versorgungskontext. Die Ergebnisse der Studie ECHELON-2 zum Endpunkt FACT/GOG-NTX Neurotoxizitäts-Subskala lassen sich deshalb auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

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

4.3.1.3.1.3 Lebensqualität - RCT

4.3.1.3.1.3.1 EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionskalen – RCT

Tabelle 4-64: Operationalisierung der EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionskalen

Studie	Operationalisierung
ECHELON-2	<p>Die Lebensqualität, bestimmt mit den Funktionskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens, Version 3.0, war ein explorativer Endpunkt der Studie ECHELON-2.</p> <p><u>Definition:</u> Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen wurde entwickelt, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Krebs-Patienten, die an klinischen Studien teilnehmen, zu erfassen. Die aktuelle Standardversion ist die Version 3.0.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen enthält 30 Fragen, die fünf funktionellen Skalen (kognitive Funktion, emotionale Funktion, physische Funktion, Rollenfunktion, soziale Funktion), drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen), sechs Einzelsymptomen (Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö, Dyspnoe, finanzielle Schwierigkeiten, Schlaflosigkeit) und einer allgemeinen Gesundheitsstatus/QoL-Skala zugeordnet werden. Jede der 30 Fragen wird nur in einer Skala berücksichtigt.</p> <p>In dieser Nutzenbewertung werden die funktionellen Skalen und die Skala für den allgemeinen Gesundheitsstatus/QoL der Nutzendimension Lebensqualität zugeteilt und an dieser Stelle dargestellt. Die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 werden der Nutzendimension Morbidität zugeordnet und dort dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.8).</p> <p>Die Fragen zu funktionellen Skalen beantworten die Patienten anhand einer vierstufigen Skala: „Überhaupt nicht“ = 1 Punkt, „Wenig“ = 2 Punkte, „Mäßig“ = 3 Punkte; „Sehr“ = 4 Punkte. Den allgemeinen Gesundheitsstatus/QoL bewerten die Patienten auf einer siebenstufigen Skala, die von „sehr schlecht“ bis „ausgezeichnet“ reicht. „Sehr schlecht“ wird mit einem Punkt bewertet, „ausgezeichnet“ mit 7 Punkten.</p> <p>Die Auswertung des EORTC QLQ-C30 erfolgt entsprechend des Scoring Materials in zwei Schritten (23): Zunächst werden die Einzelwerte addiert und ein Rohwert ermittelt. Die Rohwerte werden durch lineare Transformation in eine Skala von 0-100 umgewandelt. Höhere Werte von Funktionskalen und allgemeinem Gesundheitsstatus/QoL bedeuten bessere Funktionalität bzw. eine besseren QoL.</p> <p>Als auch vom G-BA anerkannte Grenze für klinische Relevanz (Minimal Important Difference, MID) gilt eine Veränderung der Skalen um 5-10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert (11, 36). Im Sinne einer konservativen Auswertung wird die Veränderung um 10 Punkte im Dossier dargestellt.</p> <p><u>Erhebung:</u> Den EORTC QLQ-C30-Fragebogen, Version 3.0, füllten die Patienten am Tag 1 eines jeden Behandlungszyklus, bei EoT (30-37 Tage nach der letzten Dosis der Erstlinienbehandlung) und bei den Nachbeobachtungsvisiten (9, 12, 15, 18, 21, 24 und 30 Monate), jedoch nur bis Progression, Tod oder bis 30 Monate nach Erhalt der ersten Dosis der Studienbehandlung aus.</p> <p><u>Analyse:</u> Die Analysen wurden in der ITT-Population durchgeführt bei Patienten mit Baseline- plus mindestens einer Post-Baseline-Untersuchung. Der Datenschnitt erfolgte am 15. April 2018. Für diese Nutzenbewertung wurde der EORTC QLQ-C30 post-hoc in der zulassungskonformen Population (sALCL) analysiert.</p> <p>Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung: Die Ereignisraten wurden für beide Behandlungsgruppen mittels Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt. Die dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle wurden unter Verwendung der komplementären Log-log-Transformation berechnet. Die Schätzung des Hazard Ratios erfolgte mittels Cox-</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Regression. Der p-Wert wurde mit einem stratifizierten Log-Rank-Test (Stratifizierungsfaktoren: ALK-positives sALCL: Ja/Nein; IPI Score: 0-1/2-3/4-5) ermittelt.</p> <p>MMRM-Analysen: Die Analyse der longitudinal erhobenen Symptomskalen erfolgte mittels MMRM unter Einschluss des Patienten als zufälligen Effekt. Für diese Analysen wurden Patienten der ITT-Population berücksichtigt, die bei Baseline mindestens einen Subskalenwert aufwiesen und die mindestens an einer Visite nach Baseline teilnahmen. Die Ergebnisse der MMRM-Analyse werden über den gesamten Messzeitraum als adjustierte Mittelwertdifferenz (least squares mean difference) mit 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert dargestellt. Zusätzlich werden jeweils standardisierte mittlere Differenzen inklusive 95 %-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt. Je nach Effektrichtung wird eine Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 für das 95 %-KI von Hedges' g verwendet, um die Relevanz einer statistisch signifikanten mittleren Differenz zu beurteilen.</p> <p>Dargestellt werden die Ergebnisse der MMRM-Analysen während der Studienbehandlung bis EoT (bis EOT)) und die Ergebnisse der MMRM-Analysen während der gesamten Beobachtungszeit (Gesamt).</p> <p>Die Berechnung der Rücklaufquoten basierte auf der Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt lebenden Patienten.</p>
	<p>ALK: Anaplastische Lymphomkinase; QLQ-C30: Lebensqualitätsfragebogen C30; EoT: Visite zum Behandlungsende; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EoT: Visite zum Behandlungsende; IPI: Internationaler prognostischer Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; QoL: Lebensqualität; sALCL: systemisches großzelliges anaplastisches Lymphom</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionsskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ECHELON-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie ECHELON-2 war eine doppelblinde, aktiv kontrollierte, randomisierte Doppel-Dummy-Studie. Patienten, behandelnde Ärzte und IRF waren für die Behandlungsallokation

des Patienten verblindet. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Erhebung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 Lebensqualität/Funktionsskalen erfolgte wie geplant. Die für die Behandlungsallokation verblindeten Patienten füllten bei jeder Visite vor der Durchführung aller anderen Studienaktivitäten die Fragebögen aus. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionsskalen wird deshalb insgesamt als niedrig eingestuft.

Die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30-Fragebogens werden in Tabelle 4-50 dargestellt. Bis zum Behandlungsende (EoT) lagen die Rücklaufquoten in beiden Studienarmen oberhalb von 70 %. Patienten, die zum Erhebungszeitpunkt verstorben waren, wurden in dieser Berechnung nicht berücksichtigt. Bei den Rücklaufquoten für die Zyklen 7 und 8 ist zu berücksichtigen, dass – wie präspezifiziert festgelegt - nur ein geringer Teil der Patienten mehr als 6 Behandlungszyklen erhalten hat (siehe Tabelle 4-14).

Nach Behandlungsende wurde der Schwellenwert von 70 % Rücklaufquote in der Kontrollgruppe nicht mehr erreicht. Die MMRM-Analyse über die gesamte Beobachtungsperiode wird deshalb ergänzend dargestellt.

In die MMRM-Analysen und die MID-Analysen wurden mindestens 93,2 % der Brentuximab Vedotin plus CHP-Patienten und 93,5 % der CHOP-Patienten eingeschlossen.

Die Einzelergebnisse zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten sind in Anhang 4-G abgelegt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts- /Funktionskalen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM)

Studie: ECHELON-2 Symptom	Brentuximab Vedotin plus CHP				Kontrolltherapie (CHOP)				Brentuximab Vedotin plus CHP vs. Kontrolltherapie (CHOP)	
	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Veränderung MWD (SD)	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Veränderung MWD (SD)	MWD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g, SMD [95 %-KI]
Allgemeiner Gesundheitszustand/QoL										
Bis EoT	156	54,86 (26,990)	153	10,6 (16,03)	149	55,03 (25,791)	144	11,6 (16,15)	-0,94 [-4,61; 2,72] 0,6143	-0,06 [-0,29; 0,17]
Gesamt	156	54,86 (26,990)	153	14,8 (14,94)	149	55,03 (25,791)	144	15,4 (15,20)	-0,63 [-4,06; 2,80] 0,7180	-0,04 [-0,27; 0,19]
Körperliche Funktion										
Bis EoT	156	72,71 (27,880)	152	4,9 (15,96)	151	74,59 (26,716)	146	4,1 (16,07)	0,79 [-2,86; 4,43] 0,6719	0,05 [-0,18; 0,28]
Gesamt	156	72,71 (27,880)	152	7,3 (15,36)	151	74,59 (26,716)	146	6,7 (15,56)	0,64 [-2,88; 4,15] 0,7228	0,04 [-0,19; 0,27]
Rollenfunktion										
Bis EoT	156	61,97 (38,743)	152	6,9 (21,54)	150	63,67 (34,814)	145	10,6 (21,72)	-3,66 [-8,59; 1,27] 0,1454	-0,17 [-0,40; 0,06]
Gesamt	156	61,97 (38,743)	152	12,1 (19,47)	150	63,67 (34,814)	145	15,6 (19,86)	-3,50 [-7,98; 0,98] 0,1256	-0,18 [-0,41; 0,05]

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

Studie: ECHELON-2	Brentuximab Vedotin plus CHP				Kontrolltherapie (CHOP)				Brentuximab Vedotin plus CHP vs. Kontrolltherapie (CHOP)	
Symptom	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Veränderung MWD (SD)	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Veränderung MWD (SD)	MWD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g, SMD [95 %-KI]
Emotionale Funktion										
Bis EoT	156	69,46 (24,766)	153	9,7 (14,24)	150	74,13 (23,813)	145	11,1 (14,37)	-1,44 [-4,70; 1,82] 0,3871	-0,10 [-0,33; 0,13]
Gesamt	156	69,46 (24,766)	153	11,6 (13,08)	150	74,13 (23,813)	145	13,6 (13,36)	-2,02 [-5,03; 0,99] 0,1887	-0,15 [-0,38; 0,08]
Kognitive Funktion										
Bis EoT	156	82,37 (23,283)	153	2,3 (14,37)	150	85,00 (20,594)	145	4,3 (14,49)	-2,06 [-5,34; 1,23] 0,2196	-0,14 [-0,37; 0,09]
Gesamt	156	82,37 (23,283)	153	2,7 (13,25)	150	85,00 (20,594)	145	5,5 (13,50)	-2,78 [-5,82; 0,27] 0,0738	-0,21 [-0,43; 0,02]
Soziale Funktion										
Bis EoT	156	64,85 (34,887)	153	5,9 (20,82)	150	69,11 (29,562)	145	9,6 (20,98)	-3,71 [-8,47; 1,04] 0,1260	-0,18 [-0,40; 0,05]
Gesamt	156	64,85 (34,887)	153	11,8 (18,43)	150	69,11 (29,562)	145	15,1 (18,79)	-3,38 [-7,61; 0,86] 0,1183	-0,18 [-0,41; 0,05]
<p>^a Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Chi-Quadrat-Test CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CR: Vollständige Remission; EORTC QLQ-C30: Europäische Organisation für die Erforschung und Behandlung von Krebs Lebensqualitätsfragebogen C30; EoT: Visite zum Behandlungsende; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrate; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen Tabelle t35.1.2.7.2B-7B (13)</p>										

Die Darstellung der MMRM-Analysen für die EORTC QLQ-C30-Lebensqualitäts-/Funktionsskalen erfolgte für die Behandlungsperiode (bis EoT)) und die Behandlungsperiode plus Nachbeobachtung (Gesamt).

Während der Behandlungsperiode (bis EoT-Analyse) und auch über die gesamte Beobachtungsdauer (Gesamt-Analyse) wurden zwischen den Behandlungsgruppen für keine der untersuchten Lebensqualitäts-/Funktionsskalen statistisch signifikante Unterschiede beobachtet.

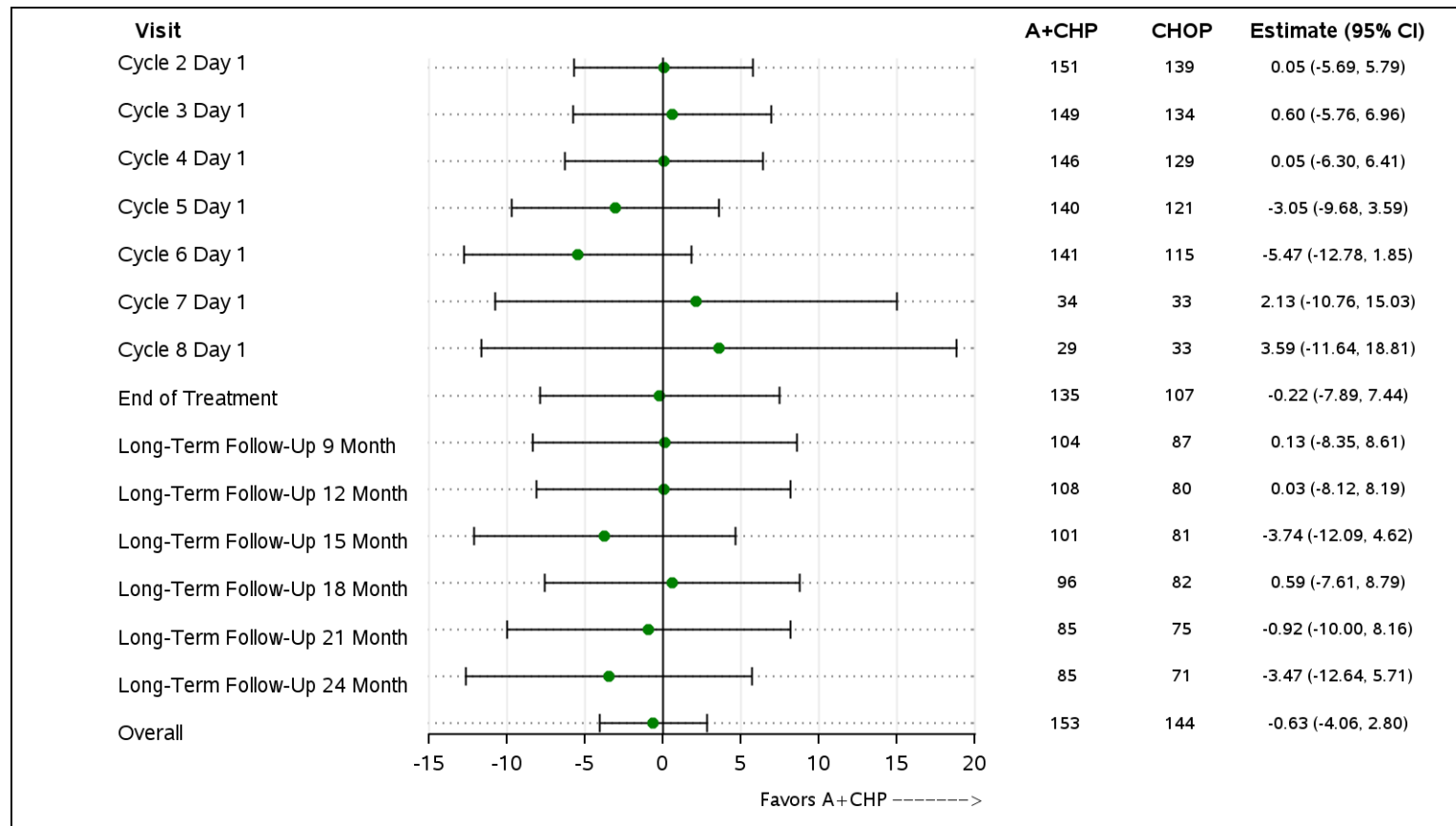


Abbildung 50: Forest-Plot-Darstellung der Veränderungen der EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-Funktionsskala allgemeiner Gesundheitszustand/QoL gegenüber Baseline im Verlauf der Studie ECHELON-2

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ-C30: Europäische Organisation für die Erforschung und Behandlung von Krebs Lebensqualitätsfragebogen C30

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.7.2 (15)

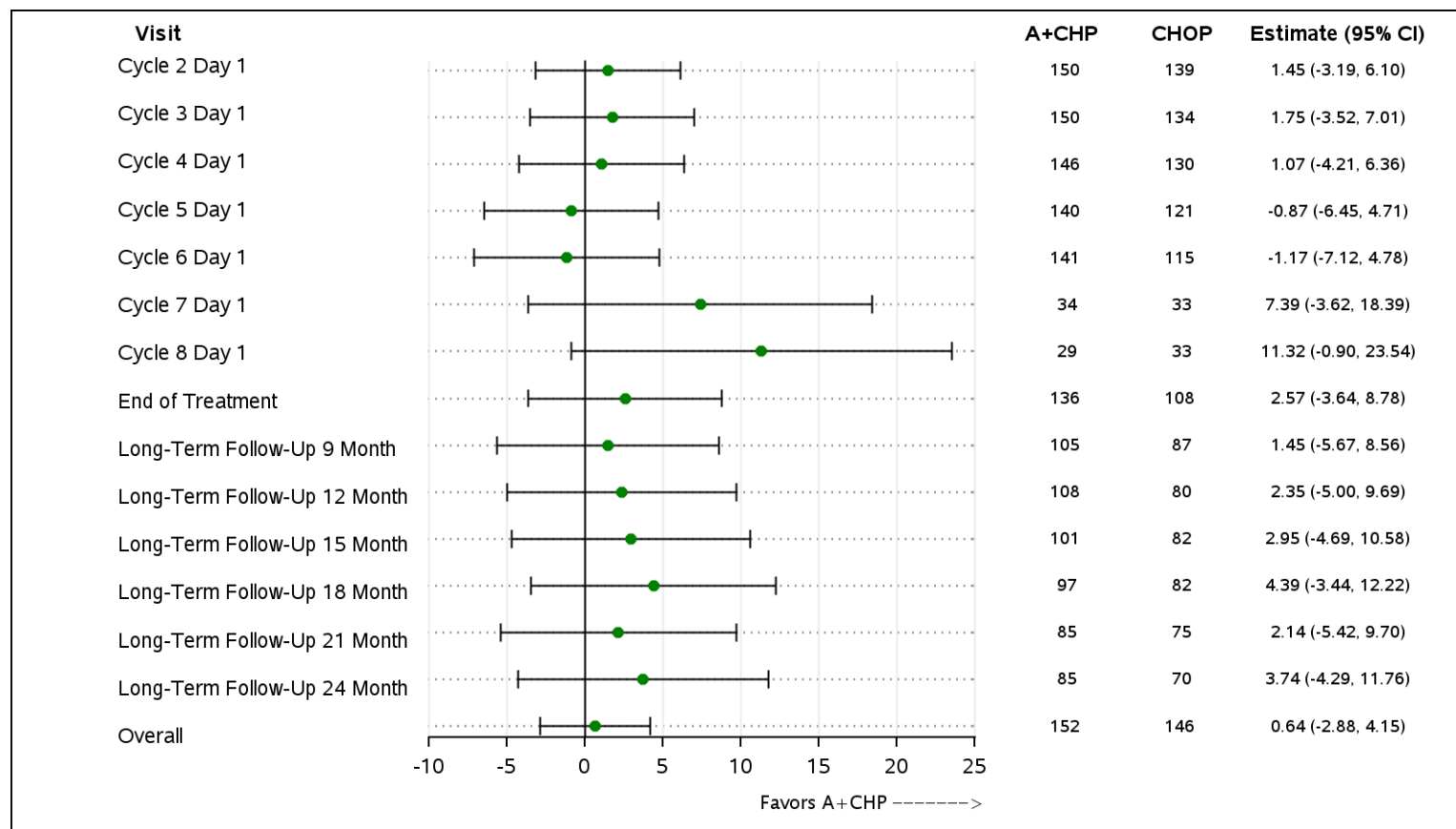


Abbildung 51: Forest-Plot-Darstellung der Veränderungen der EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionsskala körperliche Funktion gegenüber Baseline im Verlauf der Studie ECHELON-2

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ-C30: Europäische Organisation für die Erforschung und Behandlung von Krebs Lebensqualitätsfragebogen C30

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.7.3 (15)

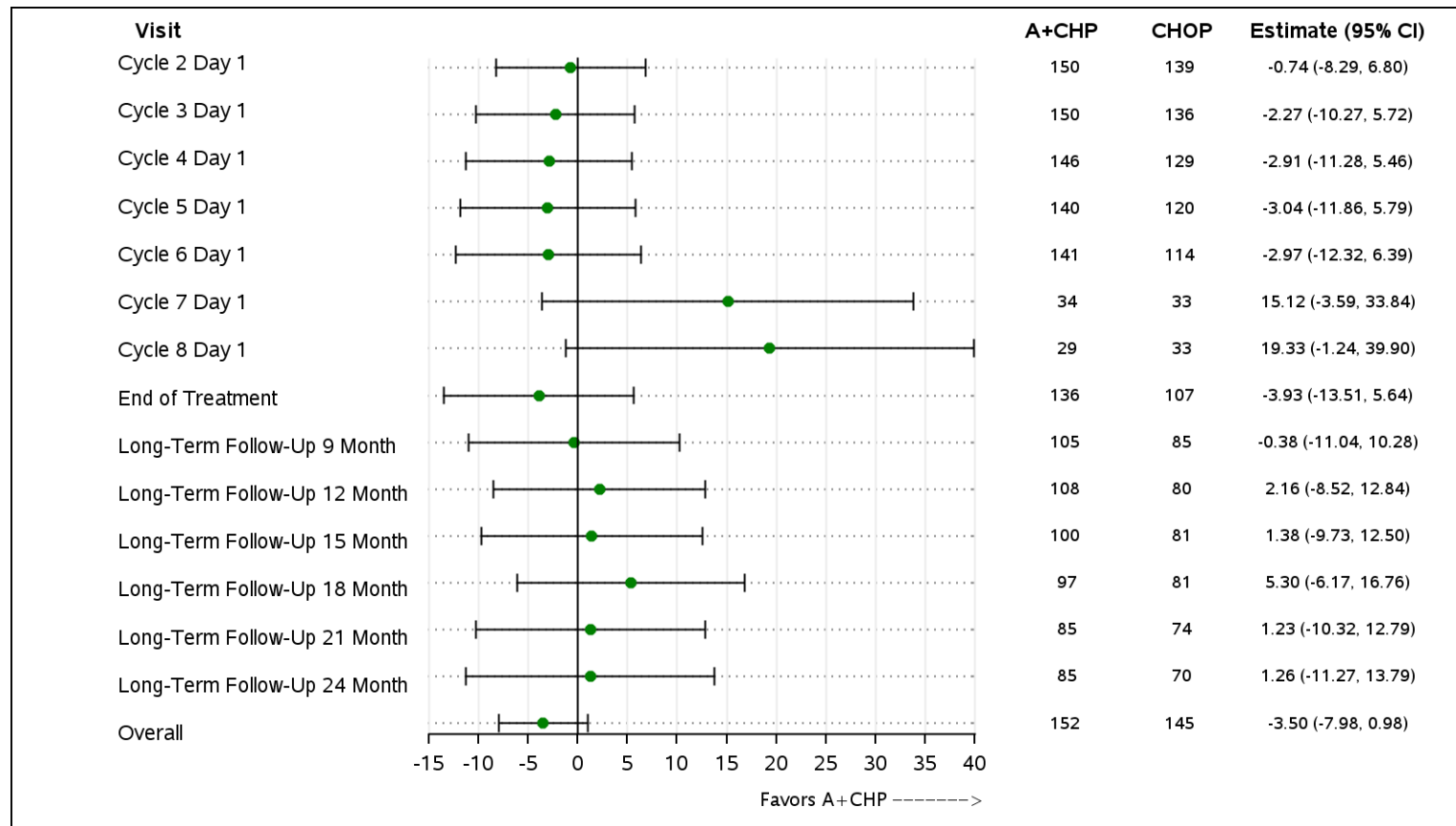


Abbildung 52: Forest-Plot-Darstellung der Veränderungen der EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionsskala Rollenfunktion gegenüber Baseline im Verlauf der Studie ECHELON-2

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ-C30: Europäische Organisation für die Erforschung und Behandlung von Krebs Lebensqualitätsfragebogen C30

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.7.4 (15)

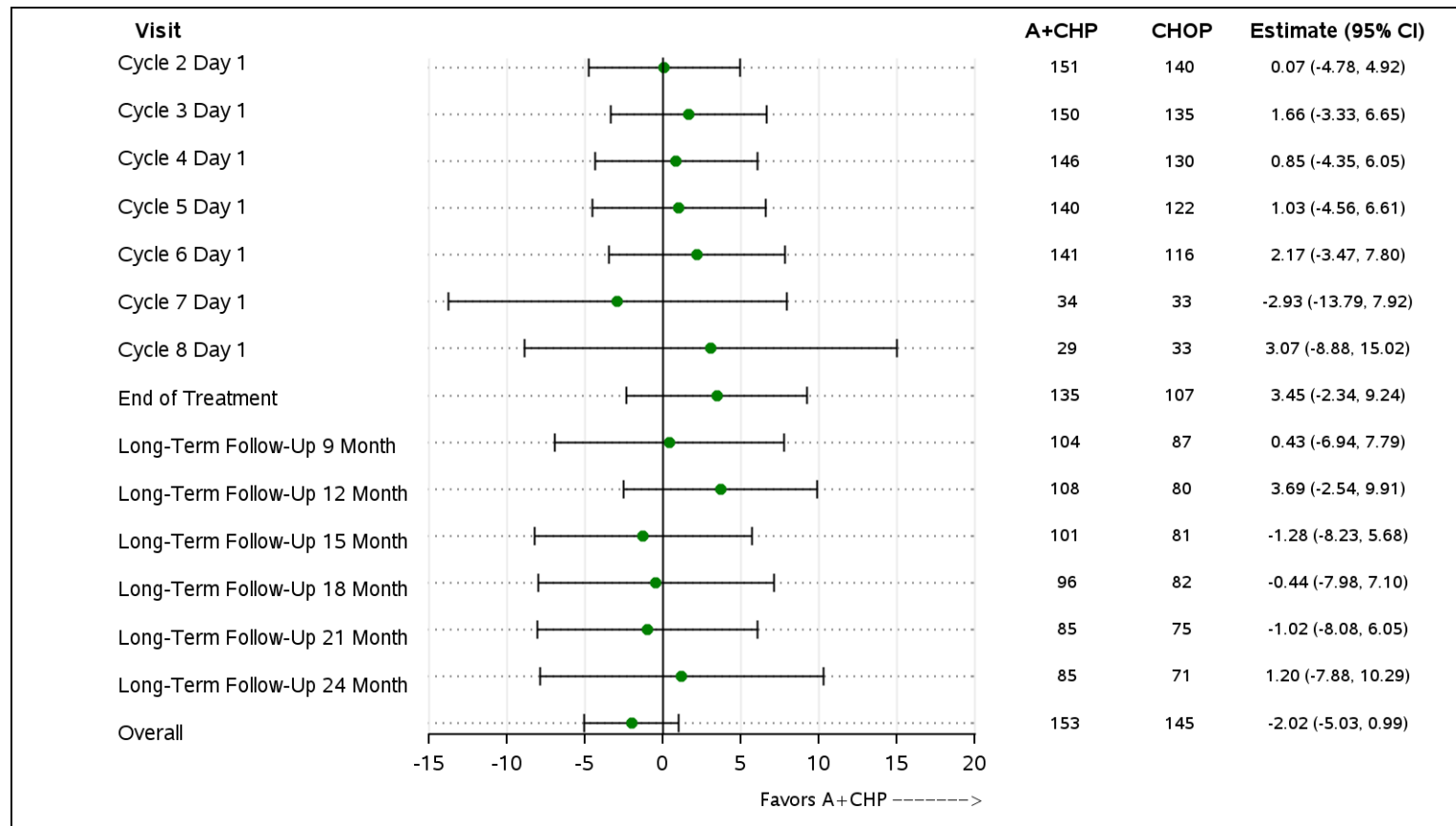


Abbildung 53: Forest-Plot-Darstellung der Veränderungen der EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionsskala emotionale Funktion gegenüber Baseline im Verlauf der Studie ECHELON-2

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ-C30: Europäische Organisation für die Erforschung und Behandlung von Krebs Lebensqualitätsfragebogen C30

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.7.5 (15)

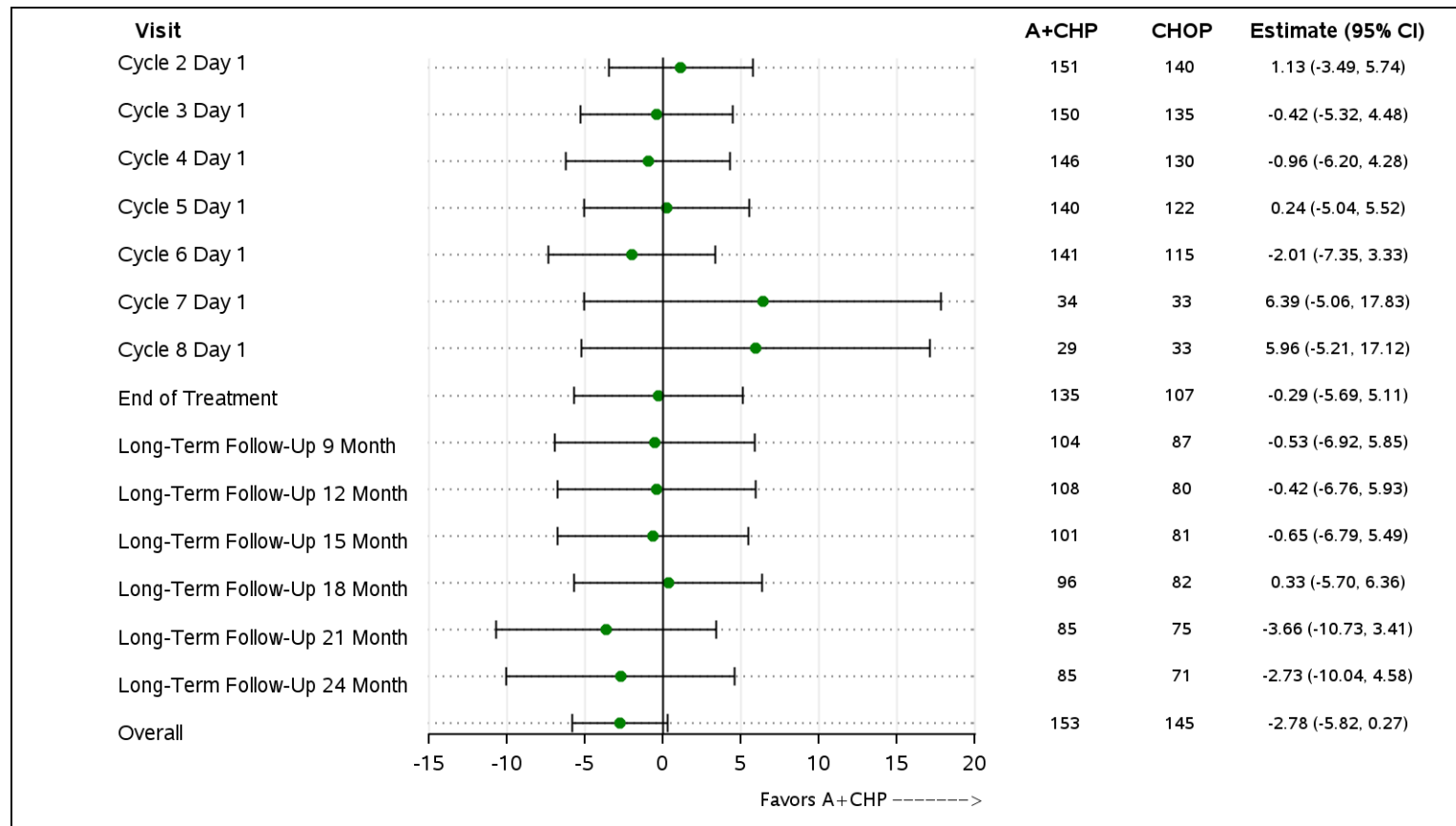


Abbildung 54: Forest-Plot-Darstellung der Veränderungen der EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionsskala kognitive Funktion gegenüber Baseline im Verlauf der Studie ECHELON-2

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ-C30: Europäische Organisation für die Erforschung und Behandlung von Krebs Lebensqualitätsfragebogen C30

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.7.6 (15)

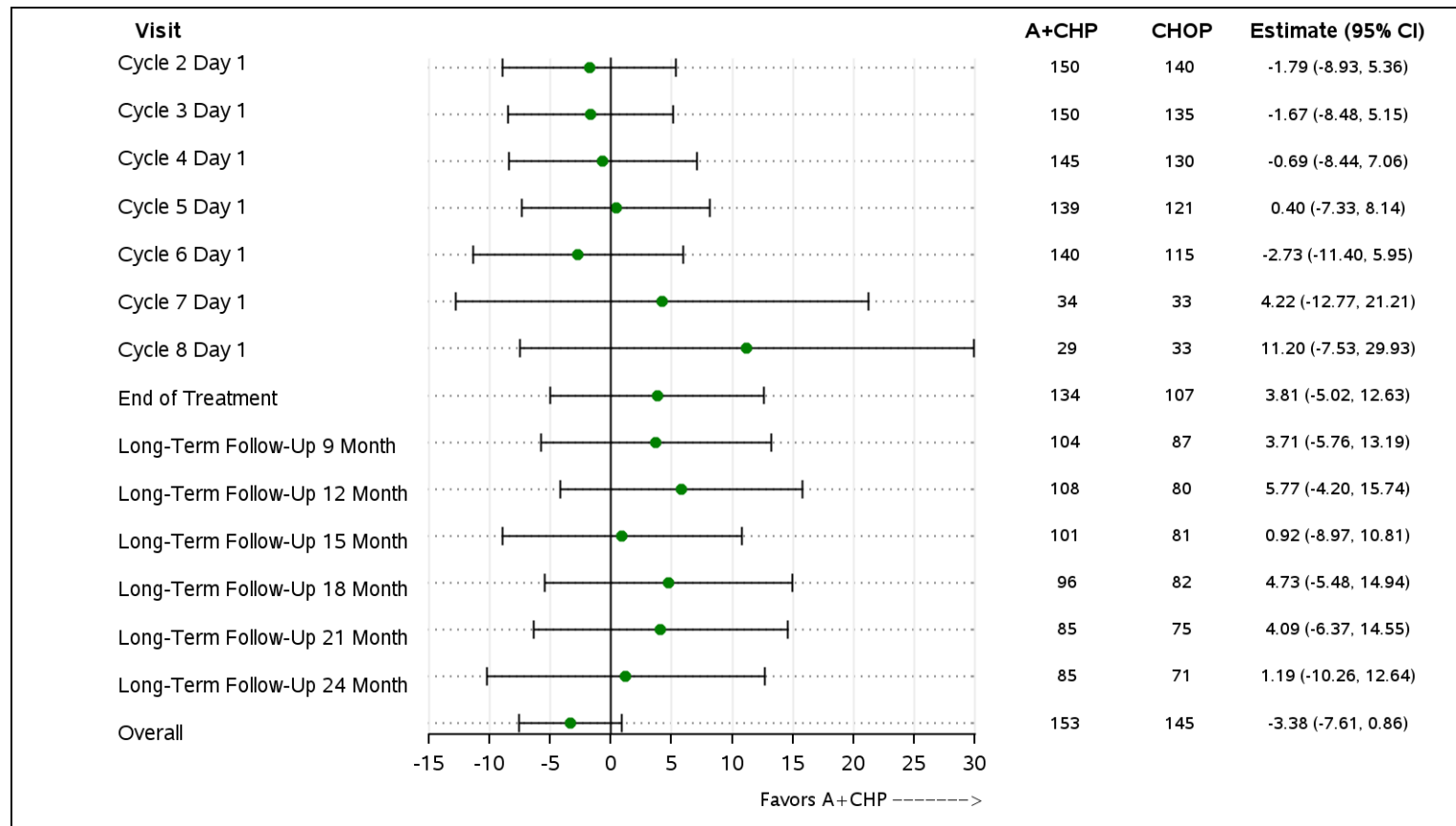


Abbildung 55: Forest-Plot-Darstellung der Veränderungen der EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionsskala soziale Funktion gegenüber Baseline im Verlauf der Studie ECHELON-2

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ-C30: Europäische Organisation für die Erforschung und Behandlung von Krebs Lebensqualitätsfragebogen C30

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.7.7 (15)

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionsskalen um 10 Punkte (MID) aus der Studie ECHELON-2

ECHELON-2 Endpunkt	Brentuximab Vedotin plus CHP				Kontrolltherapie (CHOP)				Brentuximab Vedotin plus CHP vs. Kontrolltherapie (CHOP)	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median Monate [95 %-KI]	6-Monatsrate ^b KM % [95 %- KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median Monate [95 %-KI]	6-Monatsrate ^b KM % [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert ^a
Allgemeiner Gesundheits- status/QoL	153	105 (69)	1,45 [1,38; 2,17]	37,9 [30,2; 45,6]	144	95 (66)	1,45 [0,76; 2,76]	35,2 [27,0; 43,4]	0,91 [0,69; 1,20]	0,4624
Körperliche Funktion	152	72 (47)	18,20 [6,05; -]	58,5 [50,1; 65,9]	146	70 (48)	16,56 [2,86; -]	55,8 [47,0; 63,7]	0,95 [0,68; 1,32]	0,7397
Rollen- funktion	152	86 (57)	2,83 [1,54; 17,84]	45,9 [37,7; 53,7]	145	81 (56)	2,76 [1,48 21,39]	45,4 [36,9; 53,6]	0,93 [0,69; 1,27]	0,6317
Emotionale Funktion	153	103 (67)	1,48 [1,41; 3,52]	37,6 [29,8; 45,3]	145	82 (57)	2,14 [1,41; 18,20]	44,4 [36,0; 52,5]	1,19 [0,89; 1,60]	0,2053
Kognitive Funktion	153	66 (43)	NE [4,47; -]	56,9 [48,5; 64,4]	145	66 (46)	NE [2,14; -]	55,5 [46,8; 63,4]	0,89 [0,63; 1,25]	0,4745
Soziale Funktion	153	95 (52)	1,71 [1,38; 4,63]	40,7 [32,7; 48,5]	145	89 (61)	1,41 [1,38; 2,86]	39,5 [31,2; 47,6]	0,99 [0,74; 1,33]	0,9582

^a Stratifizierter Log-Rank-Test (Stratifizierungsfaktoren: ALK+ sALCL Ja/Nein; IPI-Score 0-1/2-3/4-5 bei Randomisierung)

^b Patienten ohne Verbesserung

Ein Hazard Ratio >1 steht für einen Vorteil des Brentuximab Vedotin plus CHP-Arms.

ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; IPI: Internationaler prognostischer Index; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; NE: nicht erreicht; QoL: Lebensqualität; sALCL: Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom; vs.: versus

Quelle: Zusatzanalysen, Tabellen t35.1.2.5.2-7 (15)

Die Analysen der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um 10 Punkte (MID) zeigen in keiner der EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionsskalen statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und der CHOP-Gruppe

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

(allgemeiner Gesundheitsstatus/QoL (Hazard Ratio: 0,91 [95 %-KI: 0,69; 1,20], p=0,4624), körperliche Funktion (Hazard Ratio: 0,95 [95 %-KI: 0,68; 1,32], p=0,7397), Rollenfunktion (Hazard Ratio: 0,93 [95 %-KI: 0,69; 1,27], p=0,6317), emotionale Funktion (Hazard Ratio: 1,19 [95 %-KI: 0,89; 1,60], p=0,2053), kognitive Funktion (Hazard Ratio: 0,89 [95 %-KI: 0,63; 1,25], p=0,4745) und soziale Funktion (Hazard Ratio: 0,99 [95 %-KI: 0,74; 1,33], p=0,9582). Für alle 6 Skalen sind darüber hinaus die Anteile der Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung zwischen den Gruppen vergleichbar.

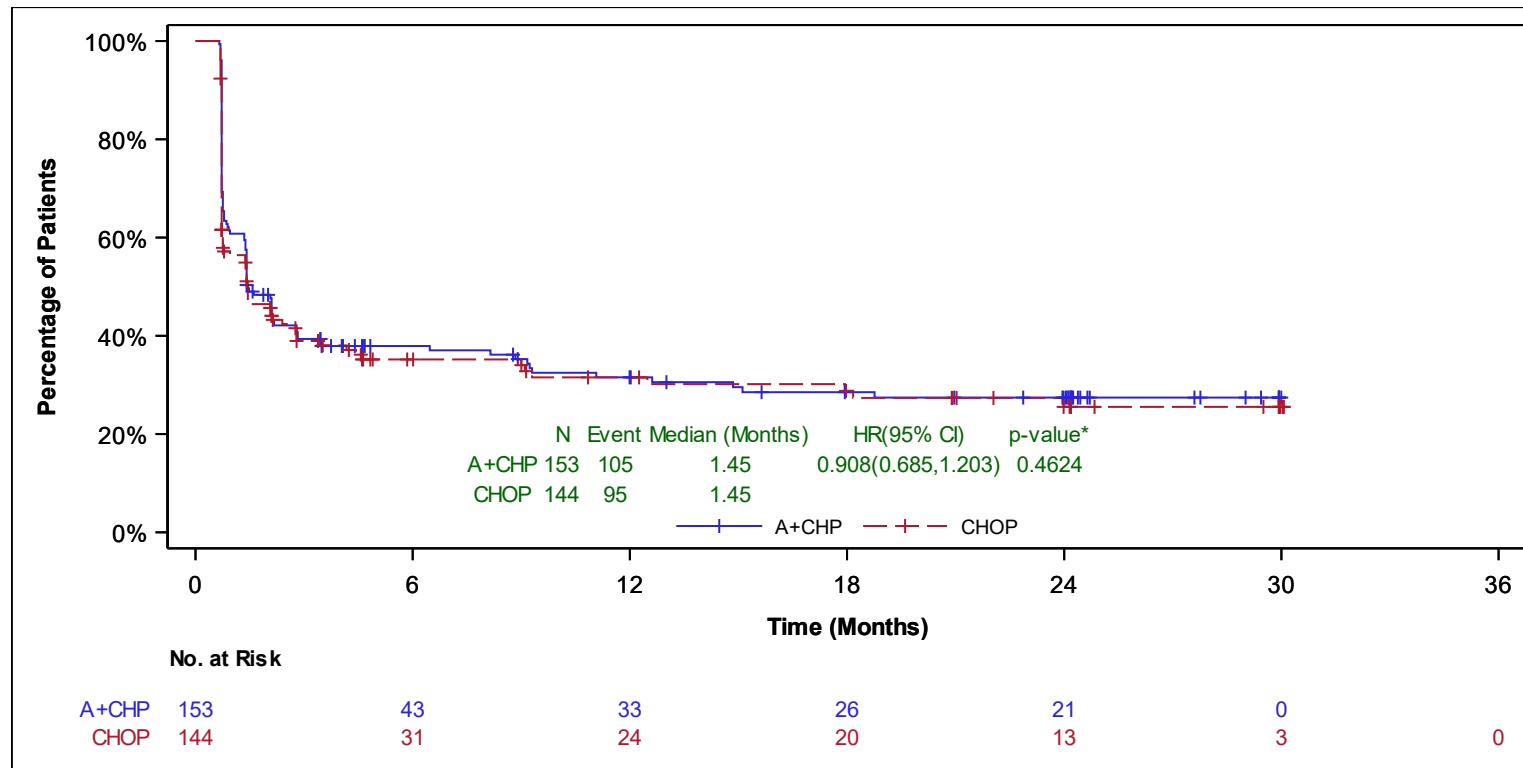


Abbildung 56: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionsskala allgemeiner Gesundheitsstatus/QoL um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ-C30: Europäische Organisation für die Erforschung und Behandlung von Krebs Lebensqualitätsfragebogen C30; HR: Hazard Ratio; QoL: Lebensqualität Ein Hazard Ratio >1 steht für einen Vorteil des A+CHP-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.5.2A (15)

Die Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionsskala allgemeiner Gesundheitsstatus/QoL um 10 Punkte (MID) zeigt keine relevanten Unterschiede zwischen der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und der CHOP-Gruppe.

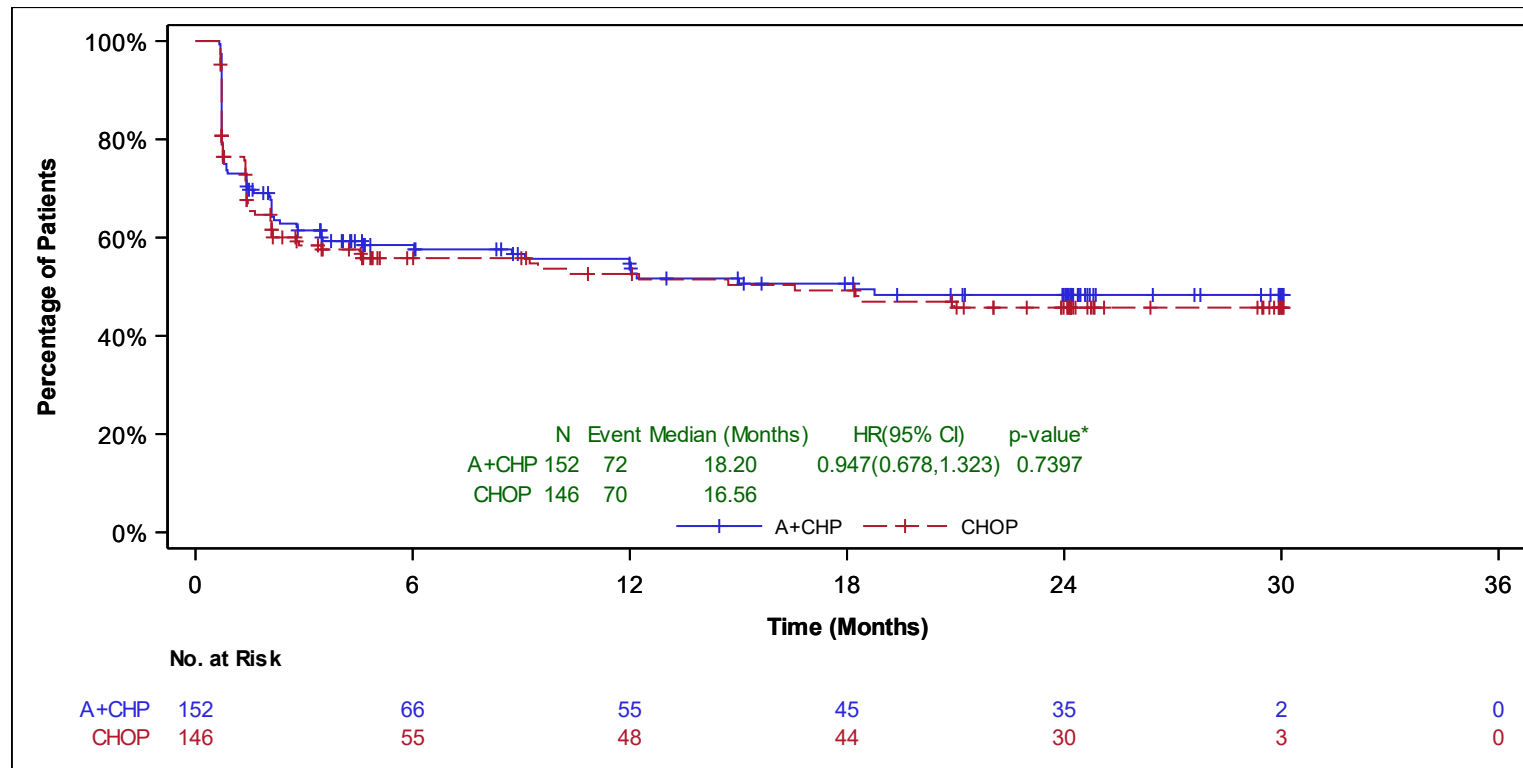


Abbildung 57: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Lebensqualität/Funktionsskala körperliche Funktion um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ-C30: Europäische Organisation für die Erforschung und Behandlung von Krebs Lebensqualitätsfragebogen C30; HR: Hazard Ratio

Ein Hazard Ratio >1 steht für einen Vorteil des A+CHP-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.5.3A (15)

Die Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionsskala körperliche Funktion um 10 Punkte (MID) zeigt keine relevanten Unterschiede zwischen der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und der CHOP-Gruppe.

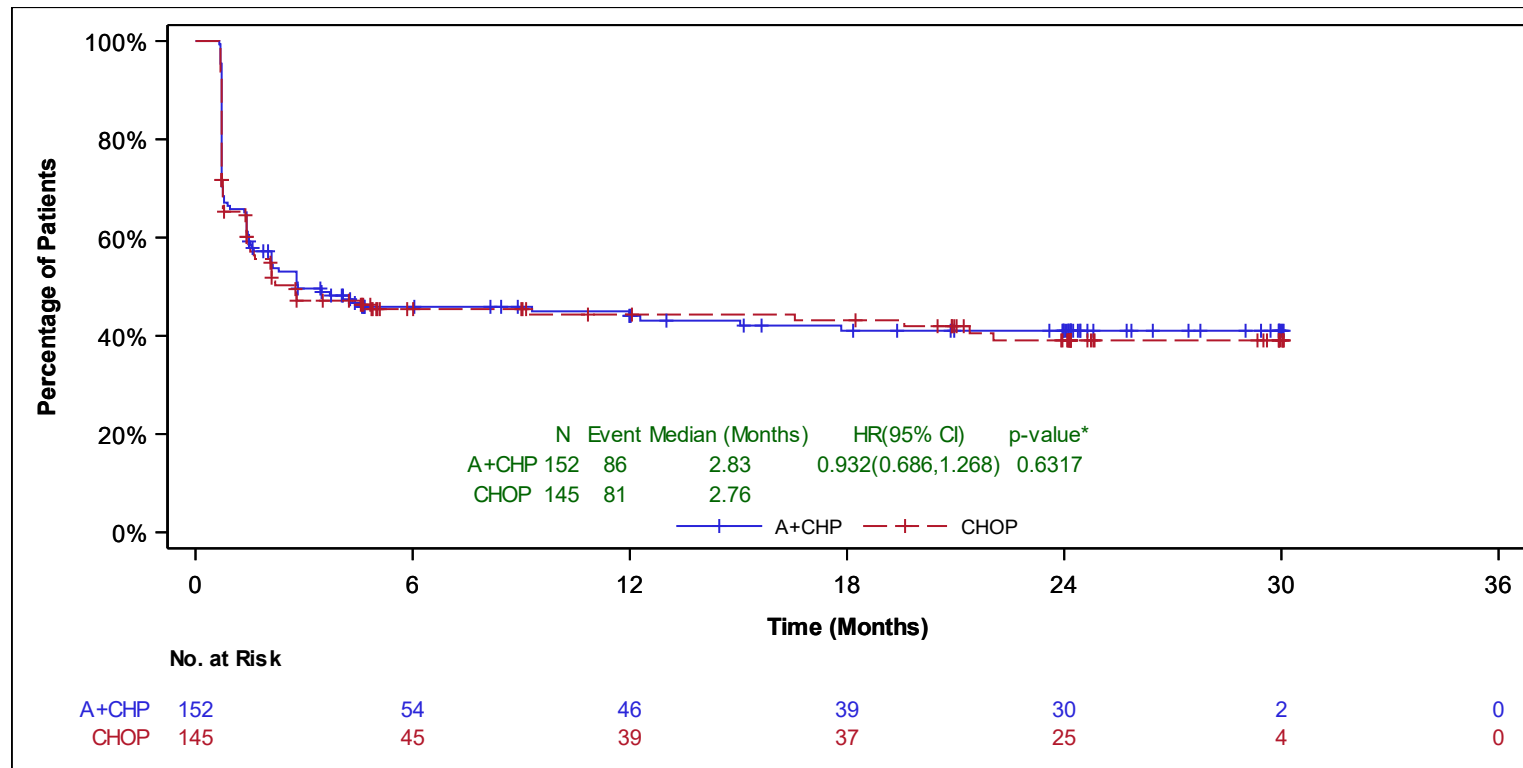


Abbildung 58: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionsskala Rollenfunktion um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ-C30: Europäische Organisation für die Erforschung und Behandlung von Krebs Lebensqualitätsfragebogen C30; HR: Hazard Ratio
 Ein Hazard Ratio >1 steht für einen Vorteil des A+CHP-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.5.4A (15)

Die Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionsskala Rollenfunktion um 10 Punkte (MID) zeigt keine relevanten Unterschiede zwischen der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und der CHOP-Gruppe.

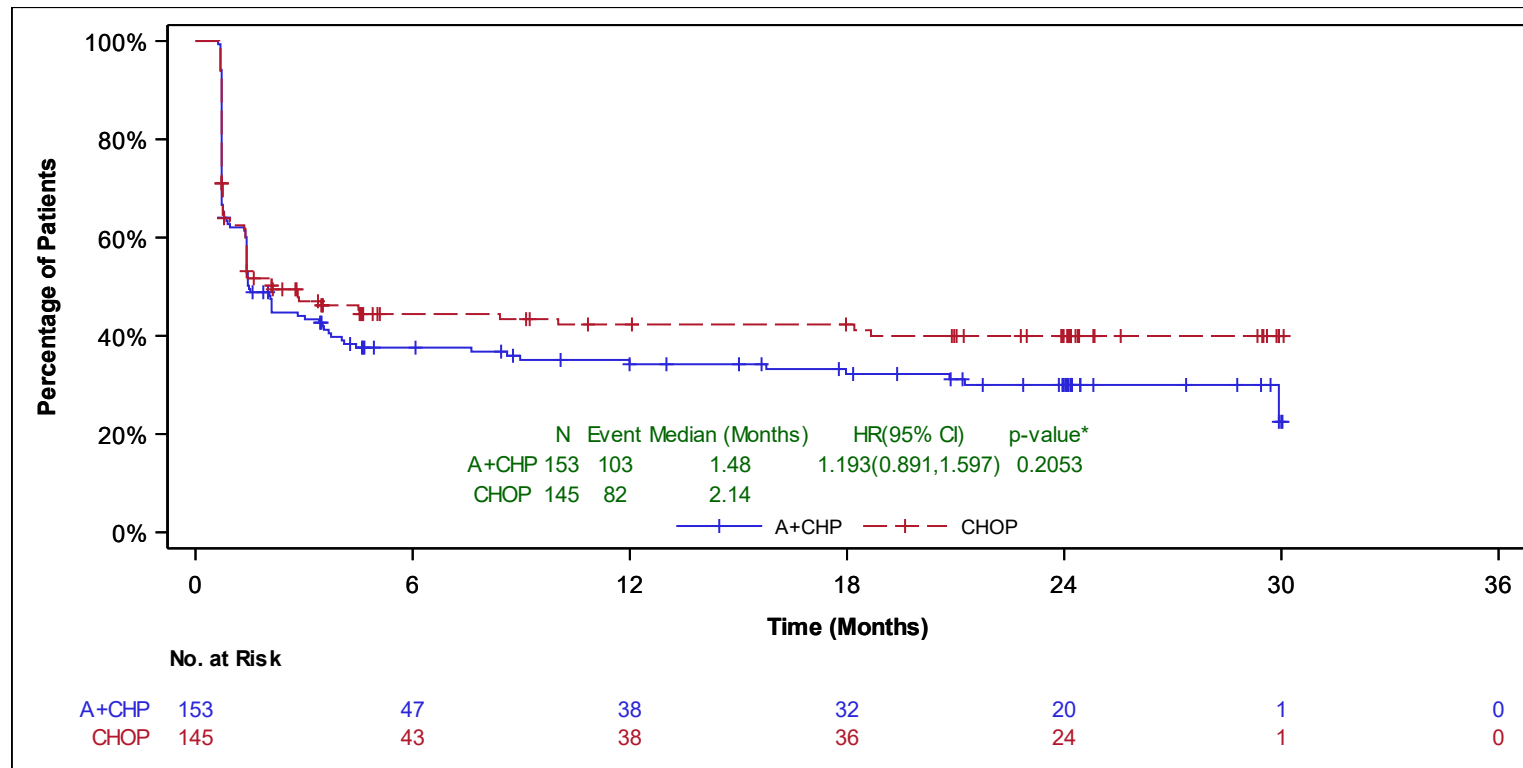


Abbildung 59: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionsskala emotionale Funktion um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ-C30: Europäische Organisation für die Erforschung und Behandlung von Krebs Lebensqualitätsfragebogen C30; HR: Hazard Ratio

Ein Hazard Ratio >1 steht für einen Vorteil des A+CHP-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.5.5A (15)

Die Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionsskala emotionale Funktion um 10 Punkte (MID) zeigt keine relevanten Unterschiede zwischen der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und der CHOP-Gruppe.

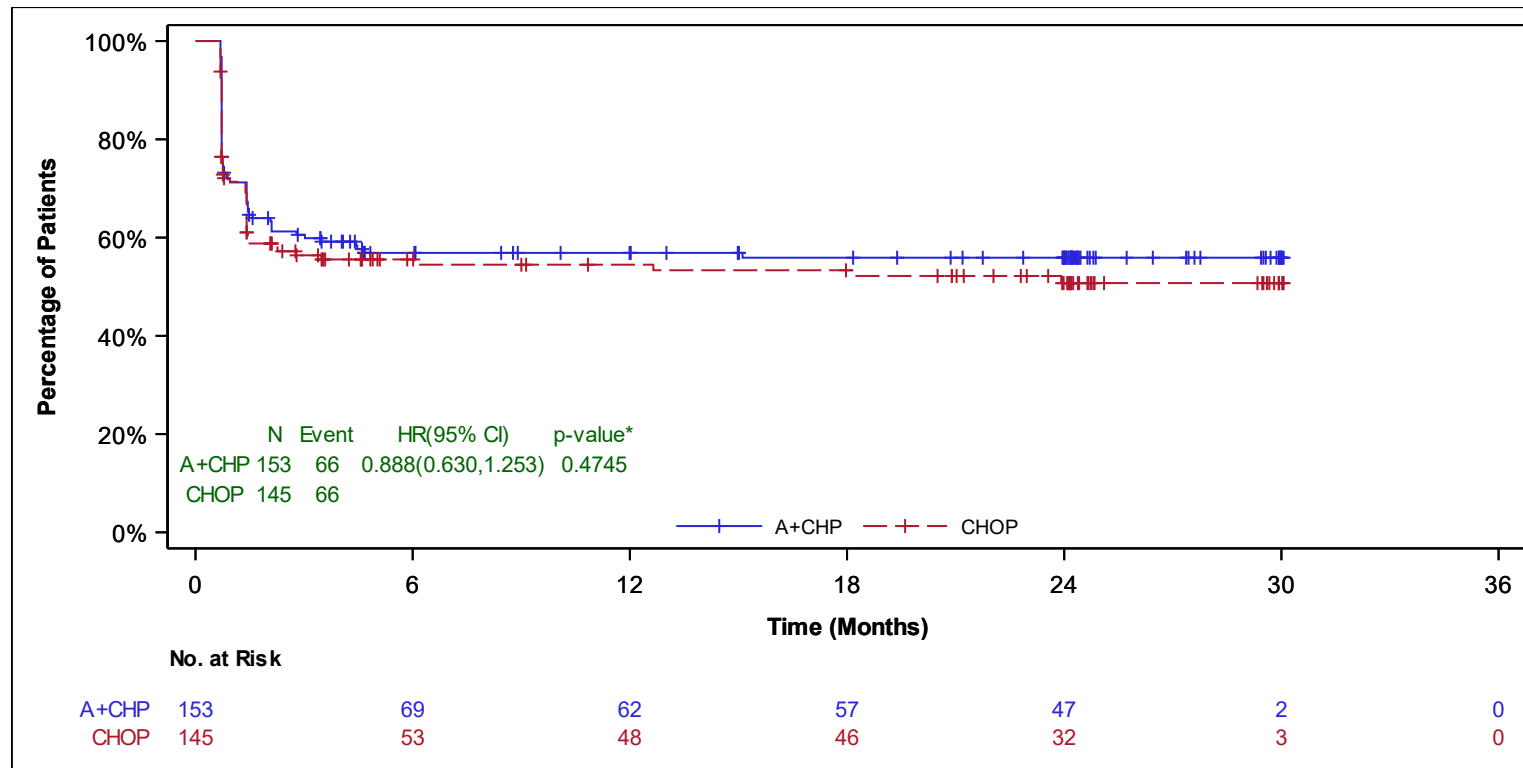


Abbildung 60: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionsskala kognitive Funktion um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ-C30: Europäische Organisation für die Erforschung und Behandlung von Krebs Lebensqualitätsfragebogen C30; HR: Hazard Ratio
 Ein Hazard Ratio >1 steht für einen Vorteil des A+CHP-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.5.6A (15)

Die Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionsskala kognitive Funktion um 10 Punkte (MID) zeigt keine relevanten Unterschiede zwischen der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und der CHOP-Gruppe.

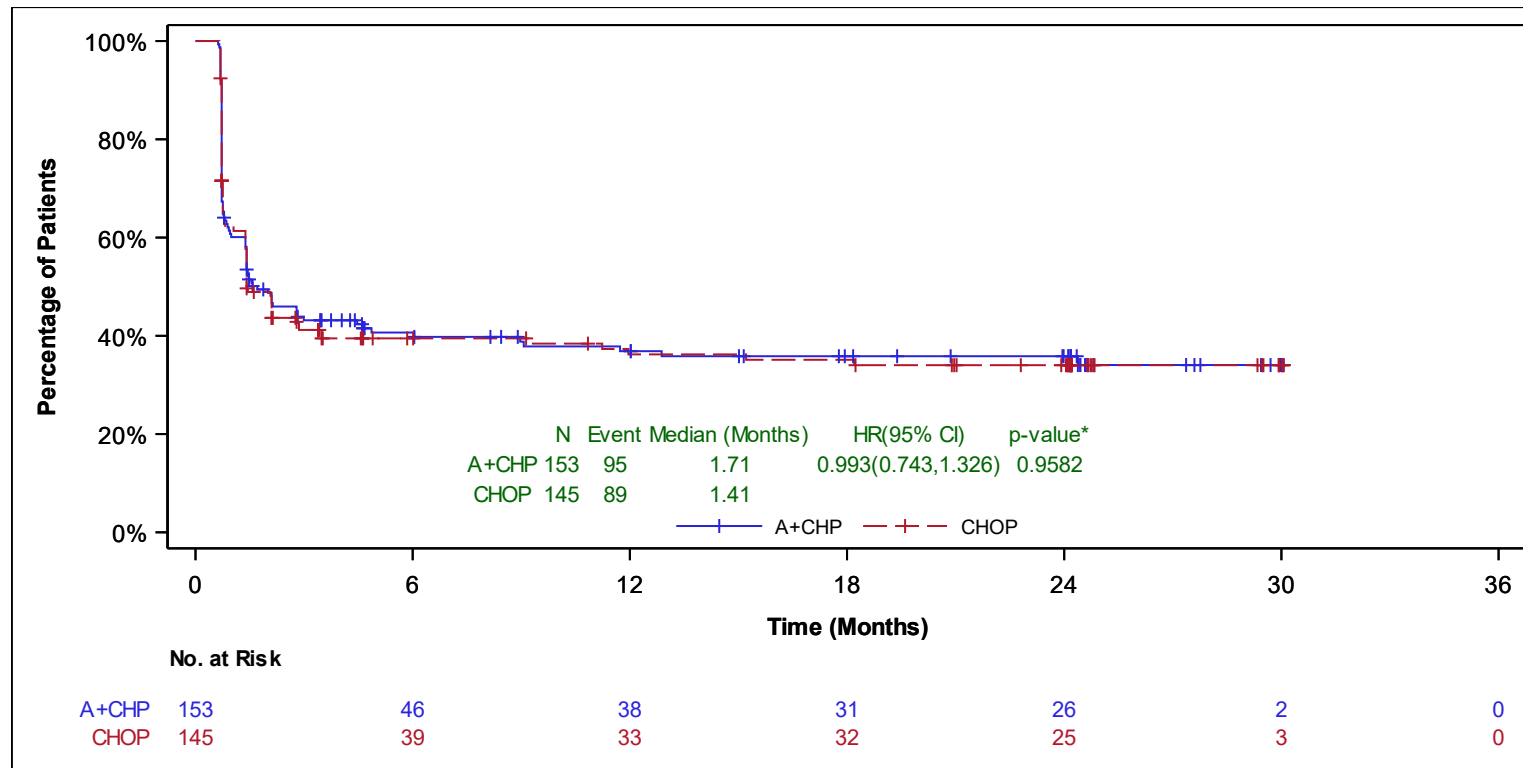


Abbildung 61: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Lebensqualität/Funktionsskala soziale Funktion um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ-C30: Europäische Organisation für die Erforschung und Behandlung von Krebs Lebensqualitätsfragebogen C30; HR: Hazard Ratio

Ein Hazard Ratio >1 steht für einen Vorteil des A+CHP-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.5.7A (15)

Die Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionsskala soziale Funktion um 10 Punkte (MID) zeigt keine relevanten Unterschiede zwischen der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und der CHOP-Gruppe.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionsskalen um 10 Punkte (MID) aus der Studie ECHELON-2

ECHELON-2 Endpunkt	Brentuximab Vedotin plus CHP				Kontrolltherapie (CHOP)				Brentuximab Vedotin plus CHP vs. Kontrolltherapie (CHOP)	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median Monate [95 %-KI]	6-Monatsrate ^b KM % [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median Monate [95 %-KI]	6-Monatsrate ^b KM % [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert ^a
Allgemeiner Gesundheits- status/QoL	153	59 (39)	NE [-; -]	62,7 [54,3; 70,0]	144	55 (38)	30,00 [24,02; -]	62,3 [53,3; 70,1]	0,89 [0,62; 1,29]	0,5413
Körperliche Funktion	152	65 (43)	NE [11,99; -]	59,9 [51,5; 67,4]	146	66 (45)	18,20 [4,40; -]	53,5 [44,5; 61,8]	0,82 [0,58; 1,16]	0,2622
Rollen- funktion	152	74 (49)	12,02 [2,79; -]	51,6 [43,3; 59,4]	145	68 (47)	12,22 [3,45; -]	52,9 [44,0; 61,0]	0,98 [0,71; 1,37]	0,9230
Emotionale Funktion	153	47 (31)	NE [-; -]	72,7 [64,7; 79,2]	145	40 (28)	NE [-; -]	72,6 [63,9; 79,5]	1,02 [0,67; 1,55]	0,9354
Kognitive Funktion	153	75 (49)	23,98 [4,63; -]	56,8 [48,3; 64,3]	145	60 (41)	NE [10,02; -]	60,5 [51,5; 68,3]	1,08 [0,77; 1,52]	0,6474
Soziale Funktion	153	69 (45)	NE [3,88; -]	55,4 [47,1; 63,0]	145	72 (50)	5,03 [3,45; -]	50,0 [41,0; 58,3]	0,81 [0,58; 1,13]	0,2062

a Stratifizierter Log-Rank-Test (Stratifizierungsfaktoren: ALK+ sALCL Ja/Nein; IPI-Score 0-1/2-3/4-5 bei Randomisierung)

b Patienten ohne Verschlechterung

Ein Hazard Ratio <1 steht für einen Vorteil des Brentuximab Vedotin plus CHP-Arms.

ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; IPI: Internationaler prognostischer Index; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; NE: nicht erreicht; QoL: Lebensqualität; sALCL: Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom; vs.: versus

Quelle: Zusatzanalysen, Tabellen t35.1.2.6.2-7 (15)

Die Analysen der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um 10 Punkte (MID) zeigen in keiner der EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionsskalen statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und der CHOP-Gruppe

(allgemeiner Gesundheitsstatus/QoL (Hazard Ratio 0,89 [95 %-KI: 0,62; 1,29], p=0,5413), körperliche Funktion (Hazard Ratio: 0,82 [95 %-KI: 0,58; 1,16], p=0,2622), Rollenfunktion (Hazard Ratio: 0,98 [95 %-KI: 0,71; 1,37], p=0,9230), emotionale Funktion (Hazard Ratio: 1,02 [95 %-KI: 0,67; 1,55], p=0,9354), kognitive Funktion (Hazard Ratio: 1,08 [95 %-KI: 0,77; 1,52], p=0,6474) und soziale Funktion (Hazard Ratio: 0,81 [95 %-KI: 0,58; 1,13], p=0,2062). Für alle 6 Skalen waren die Anteile der Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung in Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und CHOP-Gruppe vergleichbar.

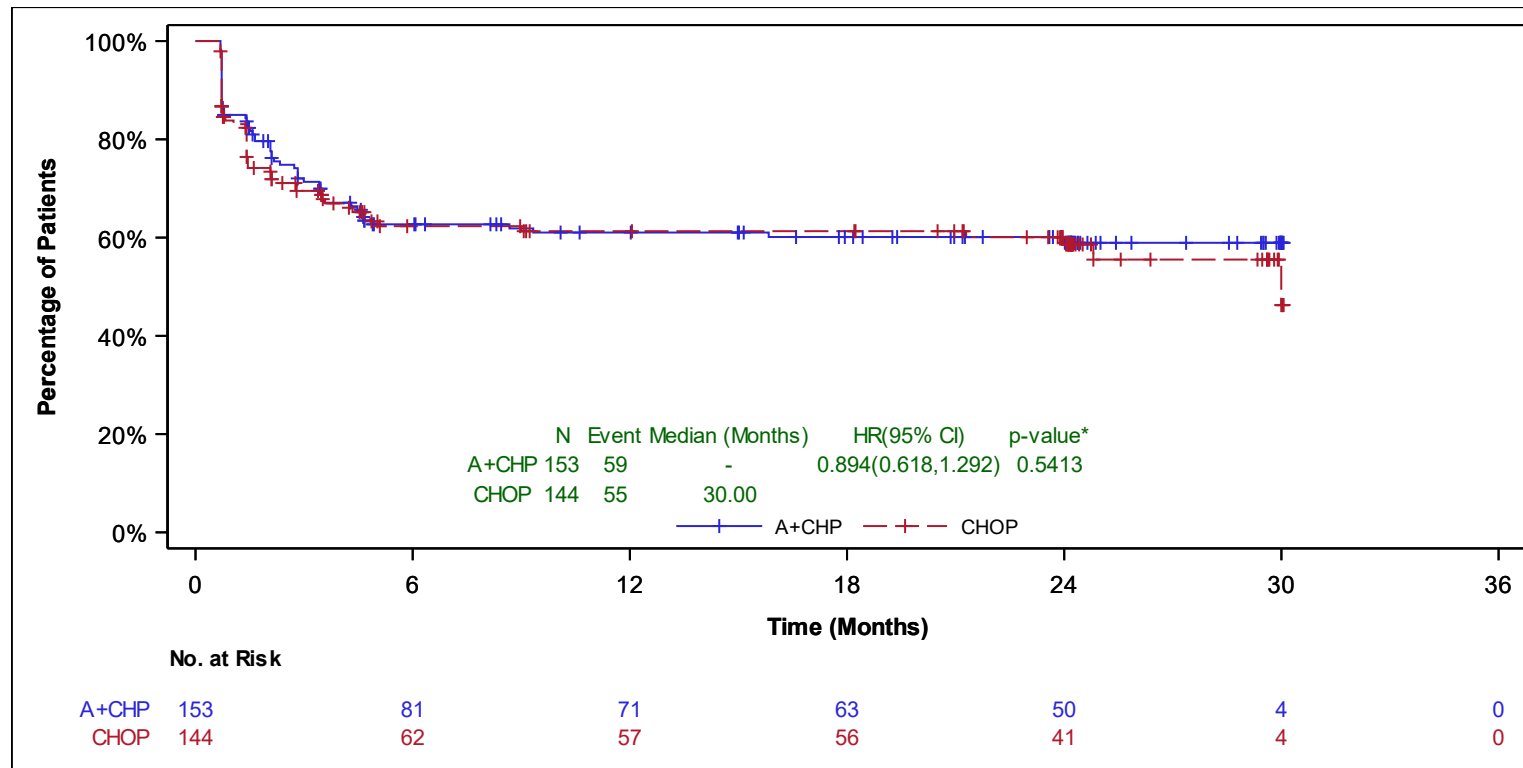


Abbildung 62: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionsskala allgemeiner Gesundheitsstatus/QoL um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ-C30: Europäische Organisation für die Erforschung und Behandlung von Krebs Lebensqualitätsfragebogen C30; HR: Hazard Ratio; QoL: Lebensqualität Ein Hazard Ratio <1 steht für einen Vorteil des A+CHP-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.6.2A (15)

Die Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionsskala allgemeiner Gesundheitsstatus/QoL um 10 Punkte (MID) zeigt keine relevanten Unterschiede zwischen der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und der CHOP-Gruppe.

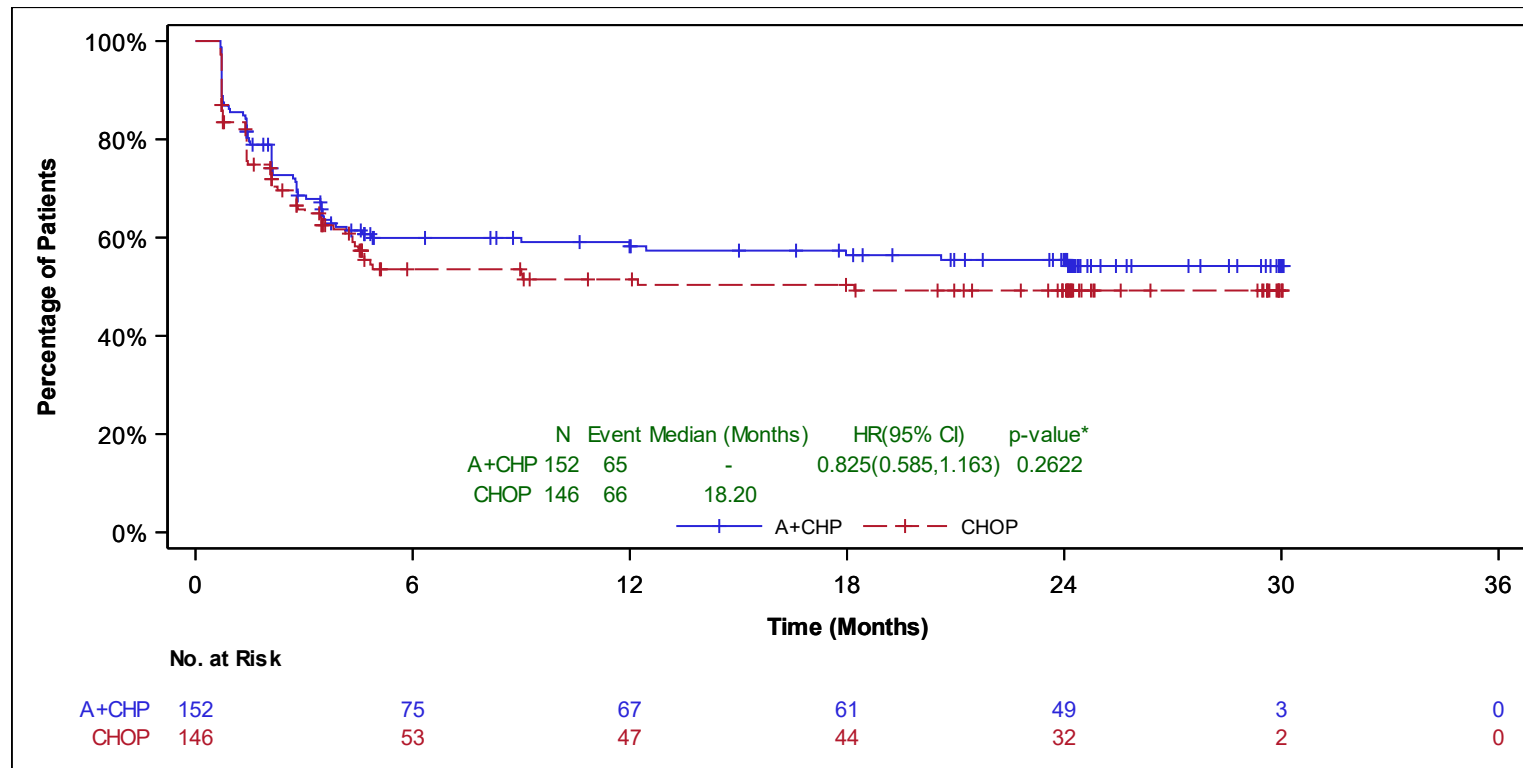


Abbildung 63: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionsskala körperliche Funktion um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ-C30: Europäische Organisation für die Erforschung und Behandlung von Krebs Lebensqualitätsfragebogen C30; HR: Hazard Ratio

Ein Hazard Ratio <1 steht für einen Vorteil des A+CHP-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.6.3A (15)

Die Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionsskala körperliche Funktion um 10 Punkte (MID) zeigt keine relevanten Unterschiede zwischen der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und der CHOP-Gruppe.

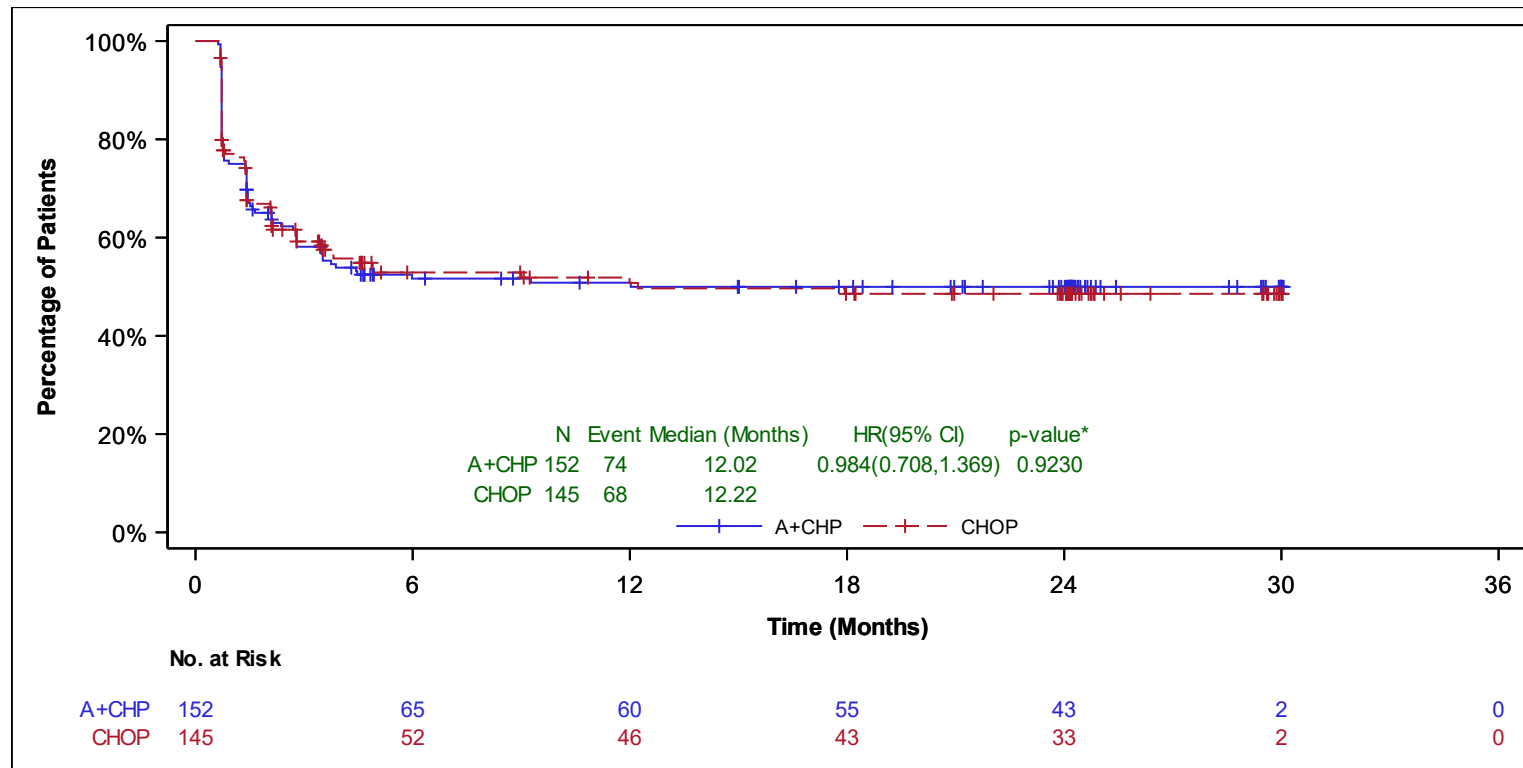


Abbildung 64: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionsskala Rollenfunktion um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ-C30: Europäische Organisation für die Erforschung und Behandlung von Krebs Lebensqualitätsfragebogen C30; HR: Hazard Ratio

Ein Hazard Ratio <1 steht für einen Vorteil des A+CHP-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.6.4A (15)

Die Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionsskala Rollenfunktion um 10 Punkte (MID) zeigt keine relevanten Unterschiede zwischen der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und der CHOP-Gruppe.

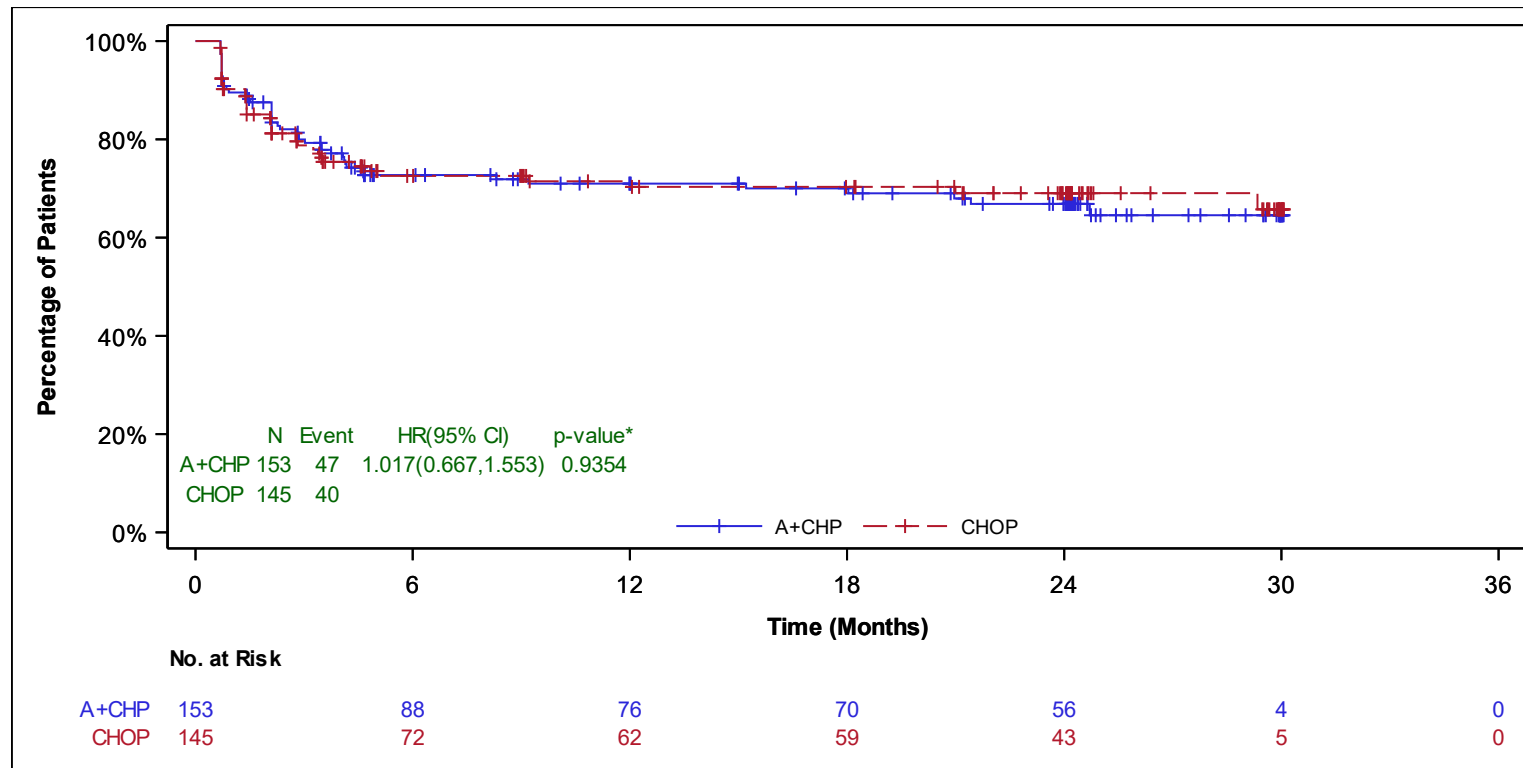


Abbildung 65: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionsskala emotionale Funktion um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ-C30: Europäische Organisation für die Erforschung und Behandlung von Krebs Lebensqualitätsfragebogen C30; HR: Hazard Ratio

Ein Hazard Ratio <1 steht für einen Vorteil des A+CHP-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.6.5A (15)

Die Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionsskala emotionale Funktion um 10 Punkte (MID) zeigt keine relevanten Unterschiede zwischen der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und der CHOP-Gruppe.

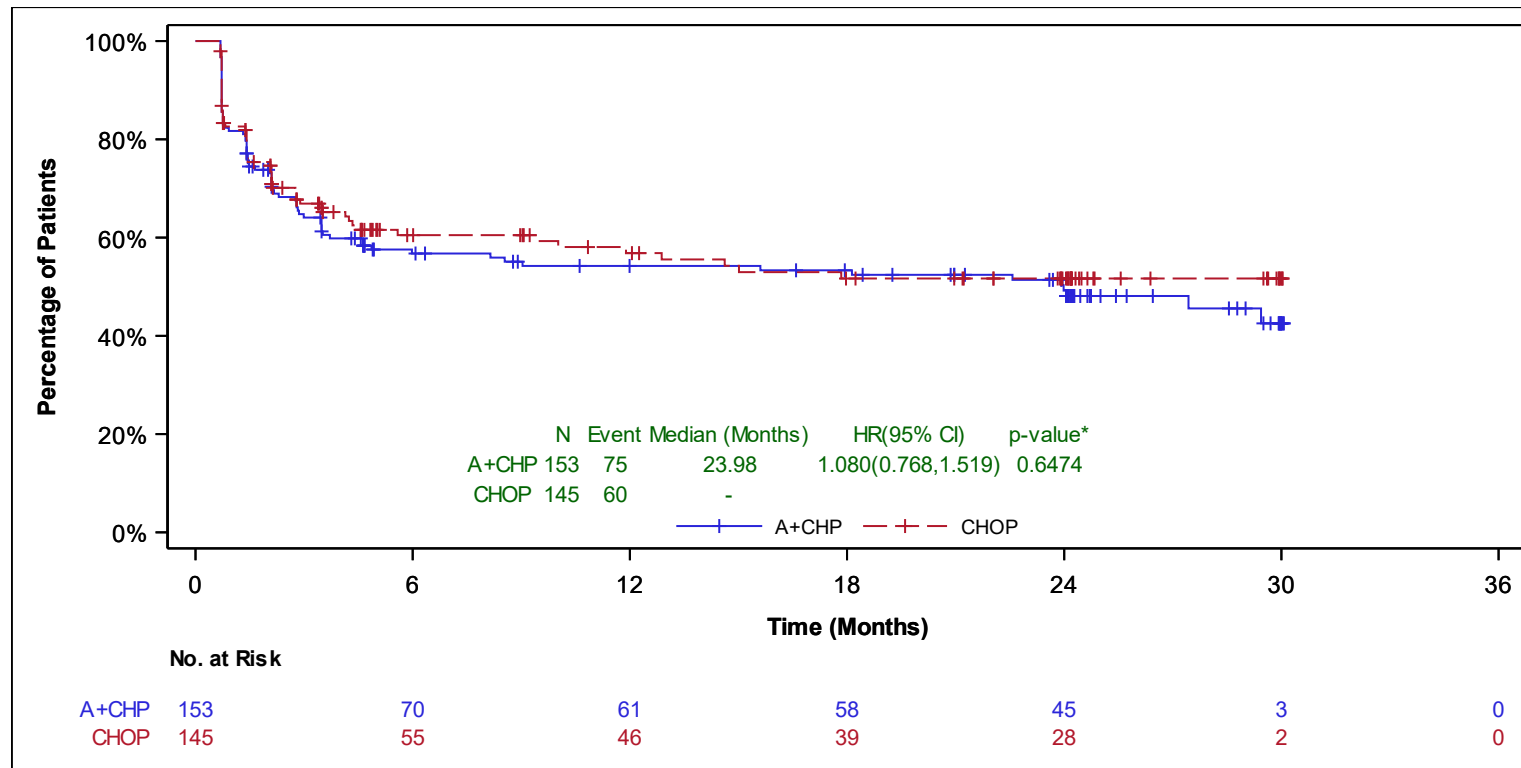


Abbildung 66: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionsskala kognitive Funktion um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ-C30: Europäische Organisation für die Erforschung und Behandlung von Krebs Lebensqualitätsfragebogen C30; HR: Hazard Ratio

Ein Hazard Ratio <1 steht für einen Vorteil des A+CHP-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.6.6A (15)

Die Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionsskala kognitive Funktion um 10 Punkte (MID) zeigt keine relevanten Unterschiede zwischen der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und der CHOP-Gruppe.

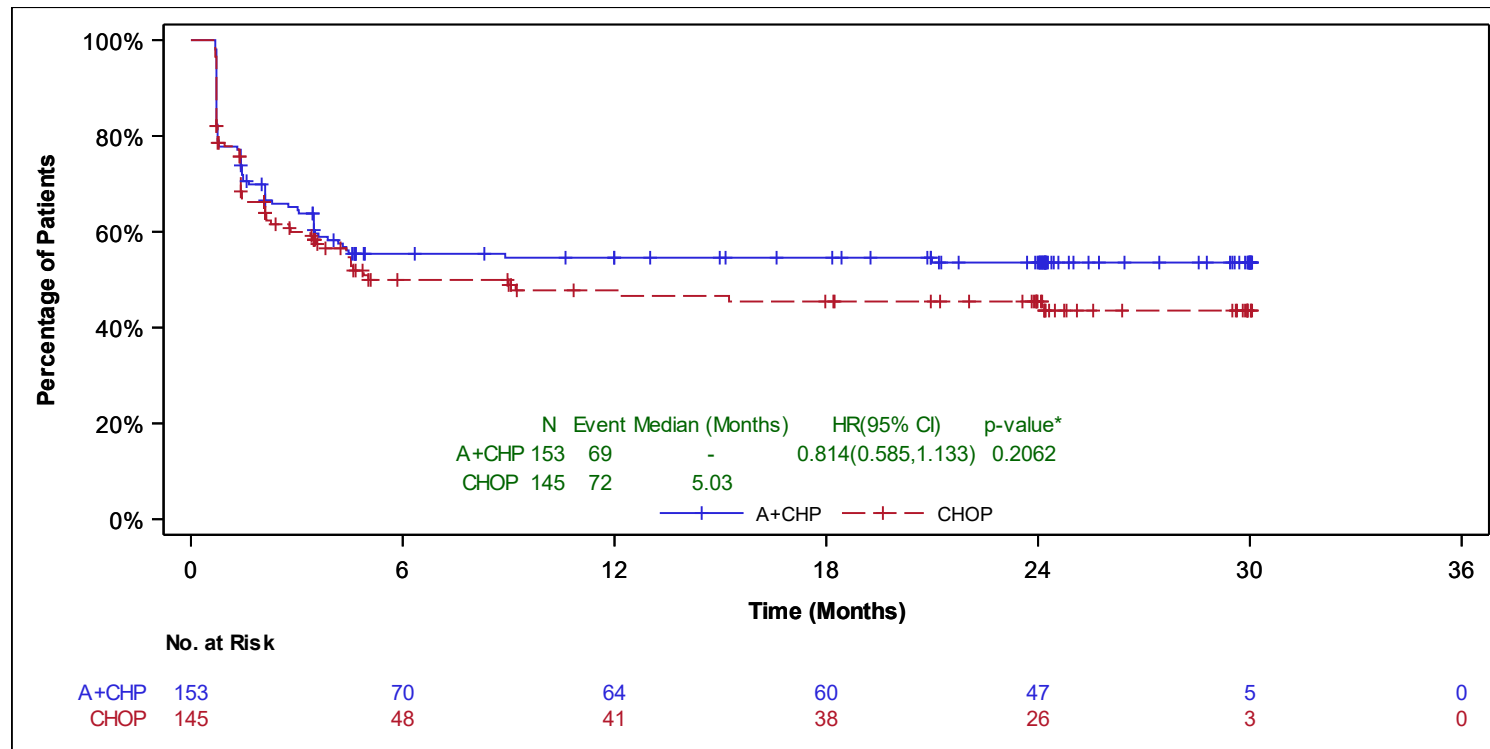


Abbildung 67: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionsskala soziale Funktion um 10 Punkte in der Studie ECHELON-2

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ-C30: Europäische Organisation für die Erforschung und Behandlung von Krebs Lebensqualitätsfragebogen C30; HR: Hazard Ratio

Ein Hazard Ratio <1 steht für einen Vorteil des A+CHP-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.6.7A (15)

Die Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionsskala soziale Funktion um 10 Punkte (MID) zeigt keine relevanten Unterschiede zwischen der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und der CHOP-Gruppe.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da diese Nutzenbewertung nur eine Studie einschloss, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Zur Übertragbarkeit der Studie ECHELON-2 insgesamt wird auf den Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

Der Endpunkt Lebensqualität wurde auf der Basis des international akzeptierten und validierten EORTC QLQ-C30-Fragebogens durch die Patienten selbst erhoben. Dieses Vorgehen entspricht dem deutschen Versorgungskontext. Die Ergebnisse der Studie ECHELON-2 zum Endpunkt Lebensqualität lassen sich deshalb auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

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

4.3.1.3.1.4 Nebenwirkungen - RCT

4.3.1.3.1.4.1 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Tabelle 4-69: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
ECHELON-2	<p>Unerwünschte Ereignisse waren ein sekundärer Endpunkt der Studie ECHELON-2.</p> <p><u>Definitionen:</u> Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war als jede unerwünschte Reaktion eines Patienten, dem ein pharmazeutisches Produkt appliziert worden war, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung, definiert. Jedes unvorteilhafte oder unbeabsichtigte Anzeichen, jedes Symptom oder jede Erkrankung, die zeitlich mit der Verwendung eines medizinischen Produktes assoziiert waren, konnten deshalb unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit dem Arzneimittel ein UE sein. Das schloss jedes neu auftretende Ereignis oder frühere Zustände, deren Schweregrad oder Frequenz seit Applikation der Studienmedikation zugenommen hatten, mit ein.</p> <p>Anormale Laborwerte wurden nicht als UE eingestuft, es sei denn der Wert führte zu einem Abbruch oder einer Verzögerung der Studienbehandlung, einer Dosisanpassung, einer therapeutischen Intervention oder wurde vom Prüfarzt als klinisch signifikante Veränderung</p>

gegenüber dem Ausgangswert eingestuft.

Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) wurde jedes UE klassifiziert, das fatal oder lebensbedrohlich war, in einer Krankenhauseinweisung oder der Verlängerung einer Krankenhausbehandlung resultierte, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung/Invalidität führte, eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler zur Folge hatte oder medizinisch bedeutend war.

Als schweres unerwünschtes Ereignis wurde jedes UE klassifiziert, das gemäß NCI CTCAE, Version 4.03 mit einem Schweregrad von 3 oder höher klassifiziert wurde.

Patienten mit Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses: Patienten mit einem unerwünschten Ereignis (UE), das zum dauerhaften Abbruch der Behandlung mit allen Komponenten der Studienbehandlung führte.

Tod unter Behandlung: Todesfälle ab Applikation der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum 30. Tag nach Applikation der letzten Dosis der Studienmedikation

Erhebung: Alle von den Patienten spontan und/oder als Antwort auf eine offene Frage des Studienpersonals berichteten oder durch Beobachtung, körperliche Untersuchung oder andere diagnostische Maßnahmen erfassten unerwünschten Ereignisse wurden auf einer entsprechenden Seite im CRF dokumentiert.

Der Beobachtungszeitraum für UE umfasste die Zeitspanne von der Applikation der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum 30. Tag nach Applikation der letzten Dosis der Studienmedikation.

Kodierung: Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA Version 21.0 oder höher kodiert. Der Schweregrad der UE, einschließlich der Laboranomalien wurde nach NCI CTCAE, Version 4.03 klassifiziert.

Analyse: Die Analyse der unerwünschten Ereignisse erfolgte in der Sicherheitspopulation (Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben).

Folgende Ereignisse werden basierend auf der Sicherheitspopulation (SAS) berichtet:

Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis (UE)

Patienten mit ≥ 1 schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis (SUE)

Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis NCI CTCAE \geq Grad 3

Patienten mit unerwünschten Ereignissen Grad 5 (tödlicher Ausgang)

Patienten mit einem unerwünschten Ereignis (UE), das zum dauerhaften Abbruch der Behandlung mit allen Komponenten der Studienbehandlung führte.

UE/SUE/schwere UE (\geq Grad 3)/DAE jeweils nach SOC und PT gemäß Anforderungen der Dossievorlage

Zusätzlich werden für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse Analysen unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse präsentiert. Dabei werden mit einer Progression oder dem Tod adjudizierte Ereignisse ausgeschlossen.

Folgende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse werden gesondert dargestellt:

Neutropenien (PT)

Neutropenien \geq Grad 3

Neutropenien \geq Grad 3 assoziiert mit Infektionen

febrile Neutropenien (PT)

Periphere Neuropathien (SMQ)

Patienten mit ≥ 1 infusionsassoziierten Reaktion

Der Datenschnitt erfolgte am 15. August 2018. Für diese Nutzenbewertung wurden die unerwünschten Ereignisse post-hoc in der zulassungskonformen Population (sALCL) analysiert.

Relatives Risiko und p-Wert wurden mit dem Cochran-Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test (stratifiziert nach ALK-positiv sALCL: Ja/Nein und IPI Score: 0-1/2-3/4-5 - jeweils bezogen auf die Randomisierung) berechnet. Odds Ratio, 95 % KI und p-Wert wurden mit einem stratifizierten logistischen Regressionsmodell berechnet. Die Berechnung der

absoluten Differenzen und der zugehörigen 95 %-Konfidenzintervall erfolgte unstratifiziert.
DAE: Behandlungsabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Bevorzugter Begriff; SMQ: Standardisierter MedDRA-Query; SOC: System Organ-Klasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ECHELON-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie ECHELON-2 war eine doppelblinde, aktiv kontrollierte, randomisierte Doppel-Dummy-Studie. Patienten, behandelnde Ärzte und IRF waren für die Behandlungsallokation des Patienten verblindet. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Erhebung des Endpunktes unerwünschte Ereignisse erfolgte wie geplant. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird deshalb insgesamt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ECHELON-2	Brentuximab Vedotin plus CHP		Kontrolltherapie (CHOP)		Brentuximab Vedotin plus CHP vs. Kontrolltherapie (CHOP)			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD, % [95 %-KI]	p-Wert ^a
Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis (UE)	160	159 (99)	154	150 (97)	1,019 [0,99; 1,05]	4,015 [0,44; 36,24]	2,0 [-0,8; 4,8]	0,1811
Patienten mit ≥ 1 schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis (SUE)	160	52 (33)	154	57 (37)	0,865 [0,65; 1,15]	0,776 [0,47; 1,28]	-4,5 [-15,0; 6,0]	0,3206
Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis NCI CTCAE \geq Grad 3	160	94 (59)	154	98 (64)	0,925 [0,78; 1,10]	0,814 [0,51; 1,29]	-4,9 [-15,7; 5,9]	0,3832
Patienten mit ≥ 1 nicht schwerem unerwünschtem Ereignis NCI CTCAE \leq Grad 2	160	157 (98)	154	146 (95)	1,033 [0,99; 1,08]	2,709 [0,70; 10,43]	3,3 [-0,8; 7,4]	0,1321
Patienten mit einem unerwünschtem Ereignis, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte	160	6 (4)	154	14 (9)	0,397 [0,15; 1,05]	0,379 [0,14; 1,03]	-5,3 [-10,8; 0,1]	0,0500
Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE) Grad 5 (tödlicher Ausgang)	160	4 (3)	154	15 (10)	0,253 [0,09; 0,72]	0,214 [0,07; 0,68]	-7,2 [-12,5; -2,0]	0,0052
^a Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; KI: Konfidenzintervall; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen Tabellen t35.1.2.8.1, t35.1.2.8.3 (15)								

Tabelle 4-72: Beobachtungsdauer für unerwünschte Ereignisse in der Studie ECHELON-2

ECHELON-2	Brentuximab Vedotin plus CHP N=160	Kontrolltherapie (CHOP) N=154
Mittlere Beobachtungsdauer, Wochen (SD)	20,34 (4,422)	18,78 (6,008)
Median, Wochen	19,71	19,43
Kumulierte Beobachtungsdauer, Wochen	3254,9	2891,7
CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; SD: Standardabweichung Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle t35.1.2.8.16 (15)		

Die mittlere Beobachtungsdauer für unerwünschte Ereignisse unterschied sich mit 20,34 Wochen pro Patienten (Brentuximab Vedotin plus CHP) und 18,78 Wochen pro Patienten (CHOP) in beiden Behandlungsgruppen nicht wesentlich. Auch die kumulierte Beobachtungsdauer war mit 3254,9 Wochen bzw. 2891,7 Wochen vergleichbar.

Bei den Gesamtraten unerwünschter Ereignisse zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Brentuximab Vedotin plus CHP und der Behandlung mit CHOP. In beiden Gruppen berichteten fast alle Patienten über ein unerwünschtes Ereignis (99 % vs. 97 %; relatives Risiko: 1,019 [95 %-KI: 0,99-1,05], p=0,1811).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichteten 33 % der Brentuximab Vedotin plus CHP-Patienten im Vergleich zu 37 % der CHOP-Patienten. Das relative Risiko betrug 0,865 [95 %-KI: 0,65; 1,15], p=0,3206. Schwere unerwünschte Ereignisse (\geq Grad 3) traten bei 59 % der Patienten der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und bei 64 % der CHOP-Patienten auf (relatives Risiko 0,925 [95 %-KI: 0,78; 1,10], p=0,3832). Nicht schwere unerwünschte Ereignisse (\leq Grad 2) berichteten 98 % der Patienten der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und bei 95 % der CHOP-Patienten auf (relatives Risiko 1,033 [95 %-KI: 0,99; 1,08], p=0,1321). Die Unterschiede sind jeweils nicht statistisch signifikant. 6 Patienten der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und 14 Patienten der CHOP-Gruppe brachen die

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

Studienbehandlung wegen eines unerwünschten Ereignisses ab. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (relatives Risiko: 0,397 [0,15; 1,05], p=0,0500).

Für Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE) Grad 5 (tödlicher Ausgang) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Brentuximab Vedotin plus CHP (relatives Risiko: 0,253 [95 %-KI: 0,09; 0,72], p=0,0052).

Tabelle 4-73: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ECHELON-2 Endpunkt	Brentuximab Vedotin plus CHP		Kontrolltherapie (CHOP)		Brentuximab Vedotin plus CHP vs. Kontrolltherapie (CHOP)			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD, % [95 %-KI]	p-Wert ^a
Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis (UE)	160	159 (99)	154	150 (97)	1,019 [0,99; 1,05]	4,015 [0,44; 36,24]	2,0 [-0,8; 4,8]	0,1811
Patienten mit ≥ 1 schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis (SUE)	160	52 (33)	154	55 (36)	0,897 [0,67; 1,20]	0,831 [0,51; 1,37]	-3,2 [-13,7; 7,3]	0,4660
Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis NCI CTCAE \geq Grad 3	160	94 (59)	154	98 (64)	0,925 [0,78; 1,10]	0,814 [0,51; 1,29]	-4,9 [-15,7; 5,9]	0,3832
Patienten mit einem unerwünschtem Ereignis, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte	160	6 (4)	154	12 (8)	0,466 [0,17; 1,27]	0,452 [0,16; 1,26]	-4,0 [-9,2; 1,1]	0,1202

^a Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test
 CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; KI: Konfidenzintervall; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus
 Quelle: Zusatzanalysen Tabelle t35.1.2.8.2 (15)

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

Bei den Gesamtraten unerwünschter Ereignisse unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse zeigen sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Brentuximab Vedotin plus CHP und der Behandlung mit CHOP. In beiden Gruppen berichteten fast alle Patienten über ein unerwünschtes Ereignis (99 % vs. 97 %; Relatives Risiko: 1,019 [95 %-KI: 0,99-1,05], p=0,1811).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichteten 33% der Brentuximab Vedotin plus CHP-Patienten im Vergleich zu 36 % der CHOP-Patienten. Das relative Risiko betrug 0,897 [95 %-KI: 0,67; 1,20], p=0,4660. Schwere unerwünschte Ereignisse (\geq Grad 3) traten bei 59 % der Patienten der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und bei 64 % der CHOP-Patienten auf (relatives Risiko 0,925 [95 %-KI: 0,78; 1,10], p=0,3832). 6 (BV+CHP) bzw. 12 (CHOP) Patienten brachen die Studienbehandlung wegen eines unerwünschten Ereignisses ab. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (relatives Risiko: 0,466 [95 %-KI: 0,17; 1,27], p=0,1202).

Tabelle 4-74: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ECHELON-2	Brentuximab Vedotin plus CHP		Kontrolltherapie (CHOP)		Brentuximab Vedotin plus CHP vs. Kontrolltherapie (CHOP)			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD, % [95 %-KI]	p-Wert ^a
Patienten mit \geq 1 unerwünschtem Ereignis (UE)	160	159 (99)	154	150 (97)	1,019 [0,99; 1,05]	4,015 [0,44; 36,24]	2,0 [-0,8; 4,8]	0,1811
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	160	121 (76)	154	106 (69)	1,099 [0,96; 1,26]	1,402 [0,86; 2,30]	6,8 [-3,1; 16,7]	0,1794
PT Übelkeit	160	74 (46)	154	64 (42)	1,125 [0,87; 1,45]	1,233 [0,79; 1,93]	4,7 [-6,3; 15,7]	0,3577
PT Diarrhö	160	55 (34)	154	34 (22)	1,534 [1,07; 2,20]	1,811 [1,10; 2,99]	12,3 [2,4; 22,1]	0,0195
PT Erbrechen	160	45 (28)	154	30 (19)	1,430 [0,96; 2,14]	1,597 [0,94; 2,71]	8,6 [-0,7; 18,0]	0,0801
PT Obstipation	160	42 (26)	154	44 (29)	0,938 [0,66; 1,33]	0,910 [0,54; 1,52]	-2,3 [-12,2; 7,5]	0,7197
PT Stomatitis	160	18 (11)	154	14 (9)	1,255 [0,64; 2,46]	1,283 [0,61; 2,68]	2,2 [-4,5; 8,8]	0,5073
PT Obere Abdominalschmerzen	160	12 (8)	154	5 (3)	2,358 [0,84; 6,60]	2,442 [0,84; 7,11]	4,3 [-0,7; 9,2]	0,0921
PT Dyspepsie	160	10 (6)	154	4 (3)	2,403 [0,75; 7,72]	2,427 [0,75; 7,86]	3,7 [-0,9; 8,2]	0,1275
PT Abdominalschmerzen	160	8 (5)	154	11 (7)	0,735 [0,30; 1,79]	0,723 [0,28; 1,85]	-2,1 [-7,4; 3,1]	0,4963

Studie: ECHELON-2	Brentuximab Vedotin plus CHP		Kontrolltherapie (CHOP)		Brentuximab Vedotin plus CHP vs. Kontrolltherapie (CHOP)			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD, % [95 %-KI]	p-Wert ^a
SOC Erkrankungen des Nervensystems	160	104 (65)	154	99 (64)	1,017 [0,86; 1,20]	1,049 [0,66; 1,67]	0,7 [-9,9; 11,3]	0,8399
PT Periphere sensorische Neuropathie	160	77 (48)	154	65 (42)	1,141 [0,90; 1,45]	1,278 [0,81; 2,00]	5,9 [-5,1; 16,9]	0,2853
PT Kopfschmerzen	160	18 (11)	154	20 (13)	0,885 [0,48; 1,62]	0,871 [0,44; 1,72]	-1,7 [-9,0; 5,5]	0,6913
Benommenheit	160	16 (10)	154	12 (8)	1,322 [0,63; 2,77]	1,347 [0,62; 2,94]	2,2 [-4,1; 8,5]	0,4544
PT Parästhesie	160	6 (4)	154	12 (8)	0,481 [0,18; 1,29]	0,469 [0,17; 1,29]	-4,0 [-9,2; 1,1]	0,1347
PT Periphere motorische Neuropathie	160	5 (3)	154	11 (7)	0,438 [0,15; 1,26]	0,426 [0,14; 1,26]	-4,0 [-8,9; 0,9]	0,1123
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	160	88 (55)	154	86 (56)	0,971 [0,80; 1,18]	0,935 [0,60; 1,47]	-0,8 [-11,8; 10,2]	0,7696
PT Fatigue	160	37 (23)	154	29 (19)	1,201 [0,79; 1,84]	1,272 [0,73; 2,22]	4,3 [-4,7; 13,3]	0,3966
PT Pyrexie	160	31 (19)	154	22 (14)	1,330 [0,82; 2,16]	1,435 [0,78; 2,65]	5,1 [-3,2; 13,3]	0,2461
PT Peripheres Ödem	160	18 (11)	154	14 (9)	1,198 [0,62; 2,33]	1,224 [0,58; 2,56]	2,2 [-4,5; 8,8]	0,5921
PT Asthenie	160	17 (11)	154	9 (6)	1,865 [0,86; 4,06]	1,993 [0,85; 4,68]	4,8 [-1,3; 10,8]	0,1081
PT Schleimhautentzündung	160	10 (6)	154	6 (4)	1,607 [0,60; 4,28]	1,655 [0,58; 4,69]	2,4 [-2,5; 7,2]	0,3391
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	160	86 (54)	154	81 (53)	1,024 [0,83; 1,26]	1,053 [0,67; 1,65]	1,2 [-9,9; 12,2]	0,8231
PT Neutropenie	160	59 (37)	154	59 (38)	0,971 [0,73; 1,29]	0,955 [0,61; 1,50]	-1,4 [-12,2; 9,3]	0,8420
PT Anämie	160	30 (19)	154	23 (15)	1,220 [0,75; 1,99]	1,279 [0,70; 2,35]	3,8 [-4,4; 12,1]	0,4265
PT Febrile Neutropenie	160	20 (13)	154	16 (10)	1,209 [0,66; 2,22]	1,248 [0,61; 2,54]	2,1 [-4,9; 9,1]	0,5400
PT Leukopenie	160	10 (6)	154	9 (6)	1,084 [0,45; 2,61]	1,088 [0,43; 2,75]	0,4 [-4,9; 5,7]	0,8589
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	160	73 (46)	154	63 (41)	1,115 [0,86; 1,44]	1,211 [0,78; 1,89]	4,7 [-6,2; 15,7]	0,4005
PT Infektionen der oberen Atemwege	160	10 (6)	154	7 (5)	1,371 [0,53; 3,55]	1,388 [0,52; 3,73]	1,7 [-3,3; 6,7]	0,5145

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

Studie: ECHELON-2	Brentuximab Vedotin plus CHP		Kontrolltherapie (CHOP)		Brentuximab Vedotin plus CHP vs. Kontrolltherapie (CHOP)			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD, % [95 %-KI]	p-Wert ^a
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	160	72 (45)	154	73 (47)	0,950 [0,75; 1,21]	0,908 [0,58; 1,42]	-2,4 [-13,4; 8,6]	0,6716
PT Alopezie	160	38 (24)	154	41 (27)	0,890 [0,61; 1,30]	0,853 [0,51; 1,43]	-2,9 [-12,5; 6,7]	0,5436
PT Hautausschlag	160	17 (11)	154	11 (7)	1,491 [0,71; 3,13]	1,531 [0,70; 3,37]	3,5 [-2,8; 9,8]	0,2873
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	160	60 (38)	154	44 (29)	1,317 [0,96; 1,81]	1,508 [0,94; 2,42]	8,9 [-1,4; 19,3]	0,0889
PT Myalgie	160	16 (10)	154	9 (6)	1,746 [0,78; 3,89]	1,813 [0,78; 4,22]	4,2 [-1,8; 10,1]	0,1631
Athralgie	160	14 (9)	154	5 (3)	2,716 [1,01; 7,28]	2,880 [1,02; 8,17]	5,5 [0,3; 10,7]	0,0381
Extremitätenschmerz	160	12 (8)	154	2 (1)	5,756 [1,32; 25,15]	6,186 [1,36; 28,17]	6,2 [1,7; 10,7]	0,0078
Rückenschmerzen	160	9 (6)	154	13 (8)	0,644 [0,28; 1,47]	0,625 [0,26; 1,51]	-2,8 [-8,5; 2,8]	0,2941
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	160	58 (36)	154	55 (36)	1,026 [0,76; 1,38]	1,040 [0,66; 1,65]	0,5 [-10,1; 11,2]	0,8672
PT Dyspnoe	160	24 (15)	154	12 (8)	1,897 [0,98; 3,68]	2,034 [0,98; 4,23]	7,2 [0,2; 14,2]	0,0534
PT Oropharyngealer Schmerz	160	18 (11)	154	12 (8)	1,510 [0,75; 3,03]	1,582 [0,73; 3,43]	3,5 [-3,0; 9,9]	0,2426
PT Husten	160	16 (10)	154	12 (8)	1,284 [0,63; 2,62]	1,314 [0,60; 2,88]	2,2 [-4,1; 8,5]	0,4930
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	160	46 (29)	154	36 (23)	1,223 [0,84; 1,78]	1,316 [0,79; 2,19]	5,4 [-4,3; 15,1]	0,2916
PT Verminderter Appetit	160	23 (14)	154	14 (9)	1,584 [0,83; 3,02]	1,657 [0,82; 3,34]	5,3 [-1,8; 12,4]	0,1548
PT Hypokaliämie	160	17 (11)	154	12 (8)	1,384 [0,69; 2,78]	1,447 [0,65; 3,21]	2,8 [-3,5; 9,2]	0,3606
SOC Untersuchungen	160	35 (22)	154	14 (9)	2,414 [1,35; 4,32]	2,813 [1,44; 5,49]	12,8 [4,9; 20,6]	0,0018
PT Gewichtsabnahme	160	19 (12)	154	8 (5)	2,262 [1,01; 5,07]	2,424 [1,02; 5,75]	6,7 [0,6; 12,8]	0,0394
SOC Psychiatrische Erkrankungen	160	22 (14)	154	32 (21)	0,658 [0,40; 1,07]	0,598 [0,33; 1,09]	-7,0 [-15,4; 1,3]	0,0922
PT Schlaflosigkeit	160	15 (9)	154	18 (12)	0,801 [0,42; 1,52]	0,780 [0,38; 1,61]	-2,3 [-9,1; 4,5]	0,5010

Studie: ECHELON-2	Brentuximab Vedotin plus CHP		Kontrolltherapie (CHOP)		Brentuximab Vedotin plus CHP vs. Kontrolltherapie (CHOP)			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD, % [95 %-KI]	p-Wert ^a
SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	160	2 (1)	154	17 (11)	0,112 [0,03; 0,46]	0,094 [0,02; 0,42]	-9,8 [-15,0; -4,5]	0,0002
PT Anaplastische großzellige Lymphome (T- und Null-Zelltypen)	160	0	154	12 (8)	0,000 [-; -]		-7,8 [-12,0; -3,6]	0,0002

^a Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test

CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; KI: Konfidenzintervall; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; vs.: versus

Quelle: Zusatzanalysen Tabelle t35.1.2.8.4 (15)

Die Analyse der unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT zeigt in der Kontrollgruppe (CHOP) im Vergleich zur Brentuximab Vedotin plus-CHP-Gruppe signifikant niedrigere UE-Raten für die SOC Untersuchungen (relatives Risiko: 2,414 [95 %-KI: 1,35; 4,32], p=0,0018). In Bezug auf PT wurden für die PT Diarrhö (relatives Risiko: 1,534 [95 %-KI: 1,07; 2,20]; p=0,0195), Arthralgie (relatives Risiko: 2,716 [95 %-KI: 1,01; 7,28], p=0,0381), Extremitätenschmerz (relatives Risiko: 5,756 [95 %-KI: 1,32; 25,15], p=0,0078) und Gewichtsabnahme (relatives Risiko: 2,262 [95 %-KI: 1,01; 5,07], p=0,0394) signifikante Unterschiede zugunsten der Kontrollgruppe (CHOP) beobachtet.

Signifikante Vorteile für Brentuximab Vedotin plus CHP wurden für die SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (relatives Risiko: 0,112 [95 %-KI: 0,03; 0,46], p=0,0002) und die PT Anaplastische großzellige Lymphome (T- und Null-Zelltypen) (relatives Risiko: 0,000 [95 %-KI: -; -], p=0,0002) registriert.

Bei den weiteren SOC und PT wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede der UE-Raten beobachtet.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ECHELON-2	Brentuximab Vedotin plus CHP		Kontrolltherapie (CHOP)		Brentuximab Vedotin plus CHP vs. Kontrolltherapie (CHOP)			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD, % [95 %-KI]	p-Wert ^a
Patienten mit ≥ 1 schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis (SUE)	160	52 (33)	154	57 (37)	0,865 [0,65; 1,15]	0,776 [0,47; 1,28]	-4,5 [-15,0; 6,0]	0,3206
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	160	20 (13)	154	20 (13)	0,957 [0,54; 1,69]	0,949 [0,48; 1,87]	-0,5 [-7,9; 6,9]	0,8792
PT Febrile Neutropenie	160	14 (9)	154	12 (8)	1,135 [0,55; 2,34]	1,154 [0,51; 2,62]	1,0 [-5,1; 7,0]	0,7315
SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	160	2 (1)	154	13 (8)	0,147 [0,03; 0,63]	0,129 [0,03; 0,59]	-7,2 [-11,9; -2,5]	0,0024
PT Anaplastische großzellige Lymphome (T- und Null-Zelltypen)	160	0	154	11 (7)	0,000 [-; -]		-7,1 [-1,2; -3,1]	0,0005

^a Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test
 CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; KI: Konfidenzintervall; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; vs.: versus
 Quelle: Zusatzanalysen Tabelle t35.1.2.8.5 (15)

Signifikant weniger SUE wurden mit Brentuximab Vedotin plus CHP für die SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (relatives Risiko: 0,147 [95 %-KI: 0,03; 0,63], p=0,0024) und die PT Anaplastische großzellige Lymphome (T- und Null-Zelltypen) (relatives Risiko: 0,000 [95 %-KI: -; -], p=0,0005) registriert.

Bei den weiteren SOC und PT wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede der SUE-Raten beobachtet.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (\geq Grad 3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ECHELON-2	Brentuximab Vedotin plus CHP		Kontrolltherapie (CHOP)		Brentuximab Vedotin plus CHP vs. Kontrolltherapie (CHOP)			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD, % [95 %-KI]	p-Wert ^a
Patienten mit ≥ 1 schwerem unerwünschtem Ereignis (SUE)	160	94 (59)	154	98 (64)	0,925 [0,78; 1,10]	0,814 [0,51; 1,29]	-4,9 [-15,7; 5,9]	0,3832
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	160	75 (47)	154	71 (46)	1,018 [0,80; 1,29]	1,034 [0,66; 1,62]	0,8 [-10,3; 11,8]	0,8824
PT Neutropenie	160	54 (34)	154	53 (34)	0,988 [0,73; 1,35]	0,982 [0,62; 1,56]	-0,7 [-11,2; 9,8]	0,9393
PT Febrile Neutropenie	160	20 (13)	154	16 (10)	1,209 [0,66; 2,22]	1,248 [0,61; 2,54]	2,1 [-4,9; 9,1]	0,5400
PT Anämie	160	17 (11)	154	14 (9)	1,115 [0,57; 2,16]	1,135 [0,52; 2,46]	1,5 [-5,1; 8,1]	0,7481
PT Leukopenie	160	9 (6)	154	9 (6)	0,962 [0,38; 2,41]	0,961 [0,37; 2,48]	-0,2 [-5,4; 4,9]	0,9349
SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	160	2 (1)	154	16 (10)	0,119 [0,03; 0,49]	0,100 [0,02; 0,45]	-9,1 [-14,3; -4,0]	0,0004
PT Anaplastische großzellige Lymphome (T- und Null-Zelltypen)	160	0	154	12 (8)	0,000 [-; -]		-7,8 [-12,0; -3,6]	0,0002

^a Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test
 CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; KI: Konfidenzintervall; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; vs.: versus
 Quelle: Zusatzanalysen Tabelle t35.1.2.8.6 (15)

Signifikant weniger schwere UE (\geq Grad 3) wurden mit Brentuximab Vedotin plus CHP für die SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (relatives Risiko: 0,119 [95 %-KI: 0,03; 0,49], p=0,0004) und die PT Anaplastische großzellige Lymphome (T- und Null-Zelltypen) (relatives Risiko: 0,000 [95 %-KI: -; -], p=0,0002) registriert.

Bei den weiteren SOC und PT wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede der Raten schwerer UE beobachtet.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienbehandlung führten, nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ECHELON-2	Brentuximab Vedotin plus CHP		Kontrolltherapie (CHOP)	
	N	n (%)	N	n (%)
Endpunkt				
Patienten mit unerwünschtem Ereignis, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte	160	6 (4)	154	14 (9)
SOC Herzerkrankungen	160	2 (1)	154	2 (1)
PT Herzstillstand	160	1 (<1)	154	1 (<1)
PT Kammerflimmern	160	1 (<1)	154	0
PT Arrhythmie	160	0	154	1 (<1)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	160	2 (1)	154	1 (<1)
PT Lungenkavitation	160	1 (<1)	154	0
PT Atemversagen	160	1 (<1)	154	1 (<1)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	160	1 (<1)	154	0
PT Abmagerung	160	1 (<1)	154	0
SOC Erkrankungen des Nervensystems	160	1 (<1)	154	3 (2)
PT Periphere sensorische Neuropathie	160	1 (<1)	154	2 (1)
PT Hydrocephalus	160	0	154	1 (<1)

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

Studie: ECHELON-2	Brentuximab Vedotin plus CHP		Kontrolltherapie (CHOP)	
	N	n (%)	N	n (%)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	160	0	154	1 (<1)
PT Febrile Neutropenie	160	0	154	1 (<1)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	160	0	154	4 (3)
PT Pneumonie	160	0	154	1 (<1)
PT Sepsis	160	0	154	2 (1)
PT Septischer Schock	160	0	154	1 (<1)
SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	160	0	226	2 (1)
PT Anaplastische großzellige Lymphome (T- und Null-Zelltypen)	160	0	226	2 (1)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	223	0	226	1 (<1)
PT Blasen	223	0	226	1 (<1)
<p>^a Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test</p> <p>CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; KI: Konfidenzintervall; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Tabelle t35.1.2.8.7 (15)</p>				

Bei 6 Patienten der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und 14 Patienten der CHOP-Gruppe führte ein unerwünschtes Ereignis zum Abbruch der Studienbehandlung.

In der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe führten UE der SOC Erkrankungen der Atemwege sowie UE der SOC Herzerkrankungen bei je zwei Patienten zum Abbruch der Studienbehandlung.

In der CHOP-Gruppe führten UE der SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) und der SOC Herzerkrankungen bei jeweils zwei Patienten zum Abbruch der Studienbehandlung. Vier CHOP-Patienten brachen die Studienbehandlung wegen eines UE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, drei Patienten wegen eines UE der SOC Erkrankungen des Nervensystems ab.

Tabelle 4-78: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT nach maximalem Schweregrad mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ECHELON-2	Brentuximab Vedotin plus CHP		Kontrolltherapie (CHOP)		Brentuximab Vedotin plus CHP vs. Kontrolltherapie (CHOP)			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD, % [95 %-KI]	p-Wert ^a
Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis Neutropenie	160	59 (37)	154	60 (39)	0,953 [0,72; 1,27]	0,926 [0,59; 1,46]	-2,1 [-12,8; 8,6]	0,7411
UE Neutropenie maximal \leq Grad 2	160	5 (3)	154	6 (4)	0,825 [0,26; 2,59]	0,816 [0,24; 2,73]	-0,8 [-4,8; 3,3]	0,7414
SUE Neutropenie	160	3 (2)	154	6 (4)	0,465 [0,11; 1,89]	0,465 [0,11; 1,89]	-2,0 [-5,7; 1,7]	0,2739
SUE Neutropenie assoziiert mit Infektionen	160	3 (2)	154	4 (3)	0,722 [0,16; 1,89]	0,717 [0,16; 1,89]	-0,7 [-3,2; 4,6]	0,6661
Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis Neutropenie \geq Grad 3	160	55 (34)	154	54 (35)	0,987 [0,73; 1,34]	0,981 [0,62; 1,56]	-0,7 [-11,2; 9,8]	0,9353
Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis Neutropenie \geq Grad 3 assoziiert mit Infektionen ^b	54	13 (24)	54	9 (17)	1,331 [0,62; 2,88]	1,422 [0,55; 3,65]	7,4 [-7,7; 22,5]	0,4630
Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis febrile Neutropenie	160	20 (13)	154	16 (10)	1,209 [0,66; 2,22]	1,248 [0,61; 2,54]	2,1 [-4,9; 9,1]	0,5400
UE febrile Neutropenie maximal \leq Grad 2	160	0	154	0	-	-	-	-
UE febrile Neutropenie \geq Grad 3	160	20 (13)	154	16 (10)	1,209 [0,66; 2,22]	1,248 [0,61; 2,54]	2,1 [-4,9; 9,1]	0,5400
SUE febrile Neutropenie	160	12 (8)	154	11 (7)	1,070 [0,49; 2,33]	1,078 [0,45; 2,56]	0,4 [-5,4; 6,1]	0,8648

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

Studie: ECHELON-2	Brentuximab Vedotin plus CHP		Kontrolltherapie (CHOP)		Brentuximab Vedotin plus CHP vs. Kontrolltherapie (CHOP)			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD, % [95 %-KI]	p-Wert ^a
Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis periphere Neuropathie (SMQ)	160	87 (54)	154	88 (57)	0,953 [0,78; 1,16]	0,897 [0,57; 1,40]	-2,8 [-13,8; 8,2]	0,6352
UE periphere Neuropathie maximal \leq Grad 2	160	82 (52)	154	80 (52)	0,989 [0,80; 1,23]	0,978 [0,63; 1,53]	-0,7 [-11,8; 10,4]	0,9213
UE periphere Neuropathie \geq Grad 3	160	5 (3)	154	8 (5)	0,588 [0,19; 1,83]	0,587 [0,19; 1,83]	-2,1 [-6,5; 2,4]	0,3530
SUE periphere Neuropathie	160	1 (<1)	154	4 (1)	0,297 [0,03; 3,49]	0,322 [0,03; 3,13]	-1,3 [-3,8; 1,2]	0,3037
Patienten mit ≥ 1 infusionsassoziierten Reaktion	160	5 (3)	154	10 (6)	0,476 [0,16; 1,42]	0,472 [0,16; 1,41]	-3,4 [-8,1; 1,4]	0,1710
UE infusionsassoziierte Reaktion maximal \leq Grad 2	160	4 (3)	154	10 (6)	0,383 [0,12; 1,25]	0,380 [0,12; 1,24]	-4,0 [-8,6; 0,6]	0,0958
UE infusionsassoziierte Reaktion \geq Grad 3	160	1 (<1)	154	0	-	-	0,6 [-0,6; 1,8]	0,3576
SUE infusionsassoziierte Reaktion	160	1 (<1)	154	0	-	-	0,6 [-0,6; 1,8]	0,3576

^a Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test

^b Die Prozentzahlen beziehen sich auf die Zahl der Patienten mit Neutropenie \geq Grad 3

CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SMQ: standardisierter MedDRA-Query; vs.: versus

Quelle: Zusatzanalysen Tabellen t35.1.2.8.3A, t35.1.2.8.8, t35.1.2.8.9, t35.1.2.8.12, t35.1.2.8.13, t35.1.2.8.14 (15)

Bei den unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen der Studie ECHELON-2 beobachtet. 59 Patienten (37 %) der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe hatten ≥ 1 unerwünschtes Ereignis Neutropenie im Vergleich zu 60 Patienten (39 %) der CHOP-Gruppe (relatives Risiko: 0,953 [95 %-KI: 0,72; 1,27], $p=0,7411$). Mindestens ein unerwünschtes Ereignis Neutropenie \geq Grad 3 hatten 55 Patienten (34 %) der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe im Vergleich zu 54 Patienten (35 %) der CHOP-Gruppe (relatives Risiko: 0,987 [95 %-KI: 0,73; 1,34], $p=0,9353$). Bei 13 bzw. 9 Patienten (Brentuximab Vedotin plus CHP versus CHOP) waren Neutropenien \geq Grad 3 mit Infektionen assoziiert (relatives Risiko: 1,331 [95 %-KI: 0,62; 2,88], $p=0,4630$).

Mindestens ein unerwünschtes Ereignis febrile Neutropenie berichteten 20 Patienten (13 %) der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe im Vergleich zu 16 Patienten (10 %) der CHOP-Gruppe. Das relative Risiko betrug 1,209 [95 %-KI: 0,66; 2,22], $p=0,5400$.

Über unerwünschte Ereignisse periphere Neuropathie berichteten in beiden Behandlungsgruppen der Studie ECHELON-2 vergleichbar viele Patienten (Brentuximab Vedotin plus CHP: 87 Patienten [54 %]; CHOP: 88 Patienten [57 %]). Das relative Risiko betrug 0,953 [95 %-KI: 0,78; 1,16], $p=0,6352$.

Infusionsassoziierte Reaktionen wurden bei 5 Patienten (3 %) der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und 10 Patienten (6 %) der CHOP-Gruppe berichtet. Das relative Risiko betrug 0,476 [95 %-KI: 0,16; 1,42], $p=0,1710$.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Rückbildung und Verbesserung von UE peripheren Neuropathien (SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ECHELON-2	Brentuximab Vedotin plus CHP		Kontrolltherapie (CHOP)		Brentuximab Vedotin plus CHP vs. Kontrolltherapie (CHOP)			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD, % [95 %-KI]	p-Wert ^a
Patienten mit ≥ 1 periphere Neuropathie (SMQ)	160	87 (54)	154	88 (57)	0,953 [0,78; 1,16]	0,897 [0,57; 1,40]	-2,8 [-13,8; 8,2]	0,6352
Patienten mit Rückbildung aller PN	87	45 (52)	88	56 (64)	0,814 [0,63; 1,05]	0,607 [0,33; 1,12]	-11,9 [-26,4; 2,6]	0,1107
Patienten mit Verbesserung aller PN	87	10 (11)	88	11 (13)	1,006 [0,45; 2,23]	1,007 [0,39; 2,57]	-1,0 [-10,6; 8,6]	0,9888
Patienten ohne Verbesserung/ Rückbildung von PN-Ereignissen	87	32 (37)	88	21 (24)	1,500 [0,92; 2,43]	1,754 [0,91; 3,38]	12,9 [-0,6; 26,4]	0,0916
Patienten mit ≥ 1 UE Periphere Neuropathie \geq Grad 3	87	6 (7)	88	8 (9)	0,717 [0,25; 2,07]	0,708 [0,24; 2,11]	-2,2 [-10,2; 5,8]	0,5339
Patienten mit Rückbildung aller PN \geq Grad 3	6	2 (33)	8	4 (50)	0,608 [0,16; 2,31]	0,445 [0,04; 5,57]	-16,7 [-67,9; 34,6]	0,5215
Patienten mit Verbesserung aller PN \geq Grad 3	6	3 (50)	8	4 (50)	1,204 [0,26; 5,63]	1,338 [0,11; 16,56]	0,0 [-52,9; 52,9]	0,8201
Patienten ohne Verbesserung/ Rückbildung von PN \geq Grad 3	6	1 (17)	8	0			16,7 [-13,2; 46,5]	0,4795
^a Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; OR: Odds Ratio; PN: Periphere Neuropathie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SMQ: Standardisierter MedDRA-Query; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen Tabelle t35.1.2.8.10 (15)								

Periphere Neuropathien (SMQ) bildeten sich in der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe vergleichbar häufig vollständig zurück wie in der CHOP-Gruppe (Relatives Risiko: 0,814 [95 %-KI: 0,63; 1,05], p=0,1107). Verbesserungen von PN traten in beiden Gruppe ebenfalls vergleichbar häufig auf.

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

In Bezug auf periphere Neuropathien \geq Grad 3 wurden zwischen den beiden Behandlungsgruppen der Studie ECHELON-2 keine Unterschiede beobachtet. Periphere Neuropathien \geq Grad 3 wurden in beiden Gruppen vergleichbar häufig beobachtet und auch die Rückbildung war vergleichbar.

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Zeit bis zur Rückbildung oder Verbesserung von peripheren Neuropathien (SMQ) aus der Studie ECHELON-2

ECHELON-2 Endpunkt	Brentuximab Vedotin plus CHP				Kontrolltherapie (CHOP)				Brentuximab Vedotin plus CHP vs. Kontrolltherapie (CHOP)	
	N	Ereignisse, n	Verbesserte/rückgebildete PN, n (%)	Median Monate [95 %-KI]	N	Ereignisse, n	Verbesserte/rückgebildete PN, n (%)	Median Monate [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert ^a
Verbesserung/Rückbildung	87	118	76 (64)	6,28 [4,86; 8,51]	88	120	87 (73)	4,57 [2,56; 6,93]	0,81 [0,59; 1,12]	0,1924

^a Stratifizierter Log-Rank-Test (Stratifizierungsfaktoren: ALK+ sALCL Ja/Nein; IPI-Score 0-1/2-3/4-5 bei Randomisierung)
 Ein Hazard Ratio >1 steht für einen Vorteil des A+CHP-Arms.
 sALCL: Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom; ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; IPI: Internationaler prognostischer Index; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NE: nicht erreicht; SMQ: Standardisierter MedDRA-Query; vs.: versus
 Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle t35.1.2.8.11 (15)

Periphere Neuropathien (SMQ) bildeten sich in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar schnell zurück oder verbesserten sich. Der Median bis zu Rückbildung/Verbesserung betrug 6,28 Monate (Brentuximab Vedotin plus CHP) bzw. 4,57 Monate (CHOP). Die Hazard Ratio betrug 0,81 [95 %-KI: 0,59; 1,12], p=0,1924.

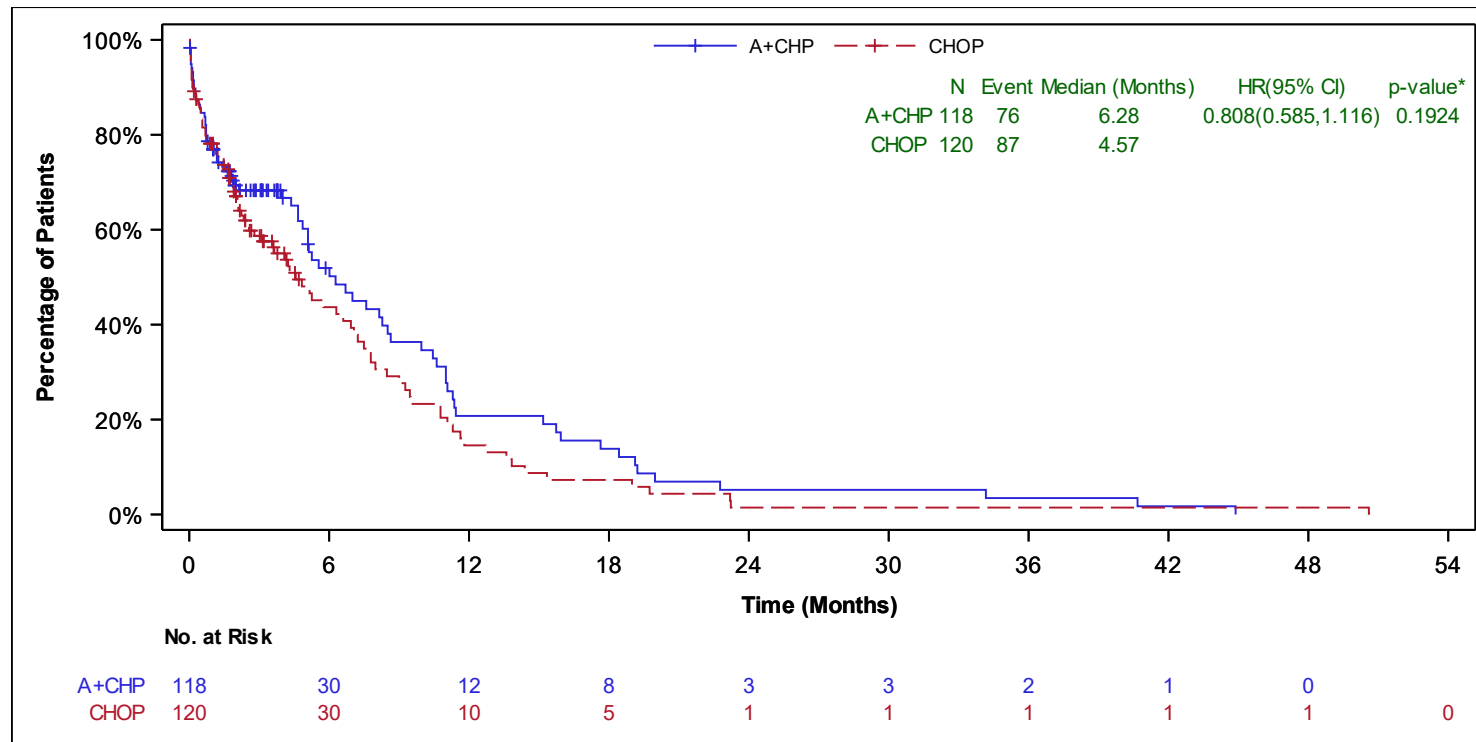


Abbildung 68: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur Rückbildung oder Verbesserung von peripheren Neuropathien (SMQ) in der Studie ECHELON-2

A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SMQ: Standardisierter MedDRA-Query

Ein Hazard Ratio >1 steht für einen Vorteil des A+CHP-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Abbildung f35.1.2.8.11 (15)

Die Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur Rückbildung oder Verbesserung von peripheren Neuropathien (SMQ) von Brentuximab Vedotin plus CHP-Patienten und von CHOP-Patienten verlaufen bis etwa zum 2. Monat parallel. Anschließend lässt sich eine leichte Differenzierung zugunsten der CHOP-Gruppe beobachten. Bis zum 18. Monat bildeten sich in beiden Gruppen fast alle PN zurück oder verbesserten sich.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da diese Nutzenbewertung nur eine Studie einschloss, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Zur Übertragbarkeit der Studie ECHELON-2 insgesamt wird auf den Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

Der Endpunkt wurde entsprechend der internationalen, auch in Deutschland geltenden Standards zur Dokumentation unerwünschter Ereignisse im Rahmen klinischer Prüfungen erhoben. Die Ergebnisse der Studie ECHELON-2 zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse lassen sich deshalb auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁸

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

¹⁶ unbesetzt

- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-81 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-82 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-82: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	p=0,003	p=0,041	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	p<0,001	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt

dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

Nicht zutreffend

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie ECHELON-2, verwendete Quellen:

Publikation:

- Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, Illidge T, Fanale M, Advani R, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10168):229-40 (1)

Studienbericht:

- Seattle Genetic Inc. Clinical Study Report (CSR) SGN35-014 (body); A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of brentuximab vedotin and CHP (A+CHP) versus CHOP in the frontline treatment of patients with CD30-positive mature T-cell lymphomas (16, 33)

Studienregistereinträge:

- clinicaltrials.gov; NCT01777152 (28)
- EU-CTR; EudraCT Number:2012-002751-42 (29)
- WHO ICTRP, EUCTR2012-002751-42-GB (30)
- WHO ICTRP, JPRN-JapicCTI-132165 (31)
- WHO ICTRP, DRKS00005496 (32)

Weitere Quellen:

- Zusatzanalysen Studie ECHELON-2 (15)
- Clinical Study Protocol ECHELON-2 (6)
- Statistical Analysis Plan (SAP) ECHELON-2 (14)

4.3.2 Weitere Unterlagen**4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien.

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-83: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-84: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-85: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-87: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

- Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 0.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-88: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-89: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-90: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-91: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-92: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-93: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 0.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments

und des Rates vom 16. Dezember 1999, dessen Umsatz in zwölf Kalendermonaten den Betrag von 50 Millionen Euro (zum Apothekenverkaufspreis einschließlich Umsatzsteuer) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V nicht übersteigt (3, 4). Der Orphan Drug-Status wurde am 15. Januar 2009 seitens der EU-Kommission der EMA anhand der Orphan Designation EU/3/08/596 erteilt und am 23.04.2020 von der COMP für die Indikation PTCL bestätigt (2, 3). Der medizinische Zusatznutzen von Orphan Drugs gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V durch die Zulassung als belegt, das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise wird auf der Grundlage der Zulassungsstudie quantifiziert (4).

Evidenzstufe der Studie ECHELON-2

Für die Nutzenbewertung der vorliegenden Indikationserweiterung wurde das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin in Kombination mit Cyclophosphamid/Doxorubicin/Prednison (CHP) in der Erstlinienbehandlung bisher unbehandelter erwachsener Patienten mit sALCL auf Grundlage der offenen, randomisierten Studie ECHELON-2 bestimmt. ECHELON-2 ist eine doppelblinde, multizentrische, aktiv-kontrollierte Doppel-Dummy Phase-III-Parallelgruppenstudie mit der Evidenzstufe Ib.

Hinsichtlich der hohen Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität sowie unter Einhaltung der höchsten Gütekriterien der evidenzbasierten Medizin ist von einer hohen Ergebnissicherheit der Studie ECHELON-2 auszugehen (1). Diese hohe Ergebnissicherheit wurde unter anderem durch die Adjudizierung des Krankheitsstatus (Ansprechen/Progression/Rezidiv des Lymphoms) durch ein unabhängiges Prüfkomitee (IFR) gemäß den Kriterien von Cheson et al. (2007) sichergestellt (7). Die vorliegende Datenauswertung basiert auf dem für die finale Analyse des progressionsfreien Überlebens prädefinierten Datenschnitt vom 15. August 2018, sowie auf zusätzlichen Wirksamkeitsanalysen aus dem Zulassungsprozess bei der EMA mit Datenschnitt 25. September 2019. Für diese Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der Studie ECHELON-2 post-hoc in der zulassungskonformen Population (sALCL) analysiert.

Mit der Studie ECHELON-2 liegt für das systemische anaplastische großzellige Lymphom (sALCL) damit erstmalig hochwertige Evidenz aus einer direkt vergleichenden RCT gegenüber der bisherigen Standardtherapie CHOP vor. Das ist insbesondere deshalb von großer Bedeutung, da die bisherigen DGHO- und ESMO-Empfehlungen für die Behandlung von bislang unbehandelten Patienten mit sALCL auf Untersuchungen niedriger Evidenzstufen basieren und dadurch mit Unsicherheiten behaftet sind, (20, 21). Auf der Basis der Ergebnisse von ECHELON-2 lässt sich der medizinische Nutzen und Zusatznutzen der Integration von Brentuximab Vedotin in die Erstlinientherapie des sALCL zuverlässig beurteilen (1).

Validität der Endpunkte

Die für diese Nutzenbewertung herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte der Studie ECHELON-2 ermöglichen eine valide Bewertung des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin plus CHP gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie CHOP bei bisher unbehandelten erwachsenen Patienten mit sALCL. Das Gesamtüberleben ist ein objektiv zu erhebender

Endpunkt mit höchster Patientenrelevanz. Auch die patientenrelevanten Morbiditätsendpunkte progressionsfreies Überleben, Ansprechen, Rate der autologen Stammzelltransplantationen, ereignisfreies Überleben und nachhaltige vollständige Remission (nachhaltige CR) haben aufgrund des doppelblinden/Doppel-Dummy-Studiendesigns und der Beurteilung des Krankheitsstatus (Ansprechen/Progression/Rezidiv) durch ein unabhängiges, verblindetes Prüfkomitee (IRF) eine sehr hohe Aussagesicherheit und Validität. Das doppelblinde, Doppel-Dummy-Studiendesign ermöglichte auch eine zuverlässige, nicht durch Information beeinflusste Erfassung der patientenberichteten Morbiditäts- und Lebensqualitäts-Outcomes (EORTC QLQ-C30, FACT/GOG-NTX, EQ-5D VAS) und der unerwünschten Ereignisse.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die EU-Kommission erkannte Brentuximab Vedotin am 15. Januar 2009 den Status eines Orphan Drugs (EU/3/08/596) zu, der am 23.04.2020 durch das COMP der EMA auch für die Indikation PTCL bestätigt wurde (2, 3). Der medizinische Zusatznutzen von Orphan Drugs gilt

gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V durch die Zulassung als belegt, das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise wird auf der Grundlage der Zulassungsstudie quantifiziert (4).

Aussagekraft der Nachweise

Für die vorliegende Indikationserweiterung wurde das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin für die Indikation „erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL) in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP)“ auf Grundlage der Studie ECHELON-2 bewertet. ECHELON-2 ist eine doppelblinde, aktiv kontrollierte, multizentrische, randomisierte, Doppel-Dummy, Phase-III-Parallelgruppenstudie der Evidenzstufe Ib. Aufgrund der großen Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität sowie der Einhaltung höchster Gütekriterien der evidenzbasierten Medizin ist von einer hohen Ergebnissicherheit der Studie ECHELON-2 auszugehen. Die Aussagekraft der Nachweise wird deshalb entsprechend von Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung, G-BA-Verfahrensordnung und IQWiG-Methodik mit „Hinweis“ eingestuft (4, 9, 10). Es liegen keine Unsicherheiten vor, die eine Einschränkung der Aussagesicherheit rechtfertigen würden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der aktiv kontrollierten, doppelblinden, Doppel-Dummy-Studie ECHELON-2 lassen sich in vollem Umfang auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Die Studie ECHELON-2 verglich Brentuximab Vedotin in Kombination mit CHP (BV+CHP) mit CHOP, einer etablierten Erstlinienbehandlung von peripheren T-Zell-Lymphomen. Sowohl in deutschen als auch in internationalen Leitlinien hat die Kombinationschemotherapie CHOP einen hohen Stellenwert und stellt einen Standard in der Behandlung des sALCL dar. Die deutsche PTCL-Leitlinie und auch die Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (ESMO) empfehlen für Patienten mit nodalen PTCL wie dem sALCL das Chemotherapieschema CHOP oder verwandte Schemata wie z.B. CHOEP (CHOP plus Etoposid) (20, 21). Dementsprechend legte auch der G-BA im Beratungsgespräch vom 7. Februar 2019 CHOP oder CHOEP als gleichermaßen zweckmäßige Therapien und somit als geeignete Studienkomparatoren im vorliegenden Anwendungsgebiet fest (11).

In der Studie ECHELON-2 wurde Brentuximab Vedotin in Kombination mit CHP folglich mit einer etablierten Chemotherapie (CHOP) für die Behandlung des sALCL verglichen, die in der deutschen Versorgungsrealität eine bedeutende Rolle spielt. Hinzu kommt, dass die Studienpatienten in allen teilnehmenden Studienzentren leitliniengerecht, auf der Basis hoher, mit Deutschland vergleichbarer medizinischer Standards behandelt wurden. Dabei stammte ein beträchtlicher Anteil der ECHELON-2-Studienpatienten aus Europa (201 Patienten, 44 %). Ferner erfolgte die Dosierung und Anwendung der Arzneimittel konform der für Deutschland jeweils maßgeblichen Fachinformationen. Auch hinsichtlich der demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika liegen keine relevanten Diskrepanzen zwischen den Studienpatienten der Studie ECHELON-2 und den Angaben beispielsweise in Leitlinien vor. Charakteristika mit potenzieller prognostischer Relevanz sind, maßgeblich durch die

randomisierte Gruppenzuteilung, in den Studienarmen hinreichend gleichmäßig verteilt. Die Ergebnisse der Studie ECHELON-2 können deshalb vollumfänglich und ohne Einschränkung auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Bewertung des Zusatznutzens

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin plus CHP bei Patienten mit bislang unbehandeltem sALCL auf Endpunktebene fasst Tabelle 4-94 zusammen.

Tabelle 4-94: Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin plus CHP versus CHOP auf Endpunktebene

Endpunkt	Brentuximab Vedotin plus CHP vs. CHOP Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens Aussagekraft: Hinweis
Mortalität		
Gesamtüberleben (OS) Datenschnitt 15.08.2018 Datenschnitt 25.09.2019	HR: 0,54 [0,34; 0,87], p=0,0096 HR: 0,63 [0,40; 0,99], p=0,0433	Beträchtlich
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben (PFS) Datenschnitt 15.08.2018 (IRF) Datenschnitt 25.09.2019 (INV)	HR: 0,58 [0,41; 0,82], p=0,0018 HR: 0,54 [0,38; 0,77], p=0,0005	Beträchtlich
Ansprechen Vollständige Remission (CR) Objektive Ansprechrates (ORR) Dauer des Ansprechens (DOR)	RR: 1,356 [1,14; 1,61], p=0,0004 RR: 1,251 [1,12; 1,40], p<0,0001 HR: 0,71; [0,47; 1,07], p=0,1038	Beträchtlich Beträchtlich Nicht belegt
Autologe Stammzelltransplantation (ASCT)	RR: 1,78 [1,08; 2,93], p=0,02001	Beträchtlich
Rezidive Zeit bis zum Rezidiv Datenschnitt 15.08.2018 (IRF) Datenschnitt 25.09.2019 (INV) Rezidivfreies Überleben (RFS) Datenschnitt 15.08.2018 (IRF) Datenschnitt 25.09.2019 (INV)	HR: 0,77 [0,43; 1,38], p=0,3712 HR: 0,85 [0,49; 1,49], p=0,5763 HR: 0,91 [0,52; 1,59], p=0,7320 HR: 0,84 [0,49; 1,43], p=0,5201	Nicht belegt Nicht belegt
Ereignisfreies Überleben (EFS) Datenschnitt 15.08.2018 (IRF) Datenschnitt 25.09.2019 (INV)	HR: 0,58 [0,42; 0,79], p=0,0004 HR: 0,59 [0,43; 0,81], p=0,0010	Beträchtlich
Nachhaltige CR Datenschnitt 15.08.2018 (IRF) Datenschnitt 15.08.2018 (INV) Datenschnitt 25.09.2019 (INV)	RR: 1,435 [1,13; 1,82], p=0,0022 RR: 1,390 [1,14; 1,4], p=0,0030 RR: 1,411 [1,13; 1,77], p=0,0020	Beträchtlich
Zeit bis zur vollständigen Besserung der B-Symptomatik	HR: 0,89 [0,55; 1,44], p=0,5860	Nicht belegt

Endpunkt	Brentuximab Vedotin plus CHP vs. CHOP Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens Aussagekraft: Hinweis
Symptomskalen (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung	Keine signifikanten Unterschiede	Nicht belegt
Symptomskalen (EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung Diarrhö Finanzielle Schwierigkeiten Alle anderen Symptomskalen	HR: 1,41 [1,01; 1,97], p=0,0372 HR: 0,66 [0,45; 0,98], p=0,0347 Keine signifikanten Unterschiede	Geringfügiger Nachteil Vorteil Nicht belegt
EQ-5D VAS Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung	HR: 1,06 [0,79; 1,42], p=0,6888	Nicht belegt
EQ-5D VAS Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung	HR: 1,05 [0,74; 1,51], p=0,7677	Nicht belegt
FACT/GOG-NTX MMRM, bis EoT ^a	MWD: -0,89 [-1,96; 0,18], p=0,1021	Nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30, Lebensqualitäts- /Funktionsskalen Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung	Keine signifikanten Unterschiede	Nicht belegt
EORTC QLQ-C30, Lebensqualitäts- /Funktionsskalen Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung	Keine signifikanten Unterschiede	Nicht belegt
Nebenwirkungen		
Patienten mit ≥ 1 UE	RR: 1,019 [0,99; 1,05], p=0,1811	Nicht belegt
Patienten mit ≥ 1 SUE	RR: 0,865 [0,65; 1,15], p=0,3206	Nicht belegt
Patienten mit ≥ 1 schwerem UE (\geq Grad 3)	RR: 0,925 [0,78; 1,10], p=0,3832	Nicht belegt
Patienten mit einem UE, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte	RR: 0,397 [0,15; 1,05], p=0,0500	Nicht belegt

Endpunkt	Brentuximab Vedotin plus CHP vs. CHOP Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens Aussagekraft: Hinweis
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT PT Diarrhö PT Arthralgie PT Extremitätenschmerz SOC Untersuchungen PT Gewichtsabnahme SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) PT Anaplastische großzellige Lymphome (T- und Null-Zelltypen)	RR: 1,534 [1,07; 2,20], p=0,0195 RR: 2,716 [1,01; 7,28], p=0,0381 RR: 5,756 [1,32; 25,15], p=0,0078 RR: 2,414 [1,35; 4,32], p=0,0018 RR: 2,262 [1,01; 5,08], p=0,0394 RR: 0,112 [0,03; 0,46], p=0,0002 RR: 0,000 [-; -], p=0,0002	Nicht belegt
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) PT Anaplastische großzellige Lymphome (T- und Null-Zelltypen)	RR: 0,147 [0,03; 0,63], p=0,0024 RR: 0,000 [-; -], p=0,0005	Vorteil (nicht berücksichtigt)
Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) PT Anaplastische großzellige Lymphome (T- und Null-Zelltypen)	RR: 0,119 [0,03; 0,49], p=0,0004 RR: 0,000 [-; -], p=0,0002	Vorteil (nicht berücksichtigt)
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse	Keine signifikanten Unterschiede	Nicht belegt
<p>^a Berücksichtigung aller Ergebnisse bis zum Ende der randomisierten Studienbehandlung (EoT). CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CR: Vollständige Remission; EoT: Visite zum Behandlungsende; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Lebensqualitätsfragebogen C30; EQ-5D VAS: European Quality of Life – 5 Dimensionen Visuelle Analog-Skala; FACT/GOG-NTX: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group Neurotoxicity-abbreviated; HR: Hazard Ratio; IRF: Unabhängiges Prüfkomitee; INV: Investigator (Prüfarzt); KI: Konfidenzintervall; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SMQ: Standardized MedDRA Query; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben war ein sekundärer Endpunkt der Studie ECHELON-2. Diesem Endpunkt kommt aus Patientensicht, insbesondere bei lebensbedrohlichen Erkrankungen wie dem sALCL, die höchste Bedeutung zu, er ist deshalb unmittelbar patientenrelevant. In der

Studie ECHELON-2 verbesserte Brentuximab Vedotin in Kombination mit CHP im Vergleich zu CHOP das Gesamtüberleben von Patienten mit systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL) statistisch signifikant (Hazard Ratio: 0,54 [95 %-KI: 0,34; 0,87], $p=0,0096$). Das entspricht einer Reduktion des relativen Mortalitätsrisikos durch Brentuximab Vedotin plus CHP um beinahe die Hälfte. Eine weitere Analyse auf Basis des zusätzlichen Datenschnitts vom 25.09.2019 bestätigte den signifikanten Überlebensvorteil mit Brentuximab Vedotin plus CHP (HR: 0,63 [95 %-KI: 0,40; 0,99], $p=0,0433$).

Dieses Ergebnis bedeutet eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens aufgrund einer moderaten Verlängerung der Überlebensdauer. Entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein **Hinweis auf einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich**.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das progressionsfreie Überleben (PFS) war der primäre Endpunkt der Studie ECHELON-2. Es war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Progression, dem Tod jeder Ursache oder dem Erhalt einer antineoplastischen Folgetherapie zur Behandlung einer Resterkrankung. Alle Komponenten repräsentieren für den Patienten unmittelbar bedeutsame Ereignisse, da bspw. mit einem Progress der Erkrankung häufig eine Zunahme der Symptomatik, eine Verschlechterung der Lebensqualität der Patienten sowie in der vorliegenden Indikation insbesondere eine schlechtere Prognose assoziiert sind.

Der Endpunkt PFS eignet sich in besonderer Weise zur Beurteilung des Therapieerfolgs des untersuchten Behandlungsregimes. Brentuximab Vedotin plus CHP reduzierte das Risiko für ein PFS-Ereignis im Vergleich zu CHOP statistisch signifikant (Hazard Ratio: 0,58 [95 %-KI: 0,41; 0,82], $p=0,0018$). Das Hazard Ratio von 0,58 entspricht einer relativen Senkung des PFS-Risikos um mehr als 40 %. Die Analysen zum zusätzlichen, auf Anforderung der EMA durchgeführten Datenschnitt vom 25.09.2019 bestätigten den PFS-Vorteil der Behandlung mit Brentuximab Vedotin plus CHP.

Dieses Ergebnis bedeutet eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens aufgrund einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung. Entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 ergibt sich für den Endpunkt progressionsfreies Überleben ein **Hinweis auf einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich**.

Ansprechen

Die Beurteilung des Ansprechens erfolgte gemäß den allgemein anerkannten, von Cheson et al. 2007 publizierten, revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome (7). Das Ansprechen des Lymphoms auf die Behandlung ist die Grundvoraussetzung für patientenrelevante Effekte einer antineoplastischen Therapie und ist somit selbst patientenrelevant. Dies gilt insbesondere für die vollständige Remission (CR), die die komplette Rückbildung aller Krankheitssymptome

und klinischen Anzeichen des sALCL abbildet und regelhaft die Voraussetzung für eine anschließende, potentiell kurative Stammzelltransplantation darstellt.

Vollständige Remission (CR) und Gesamtansprechrates (ORR) sind sekundäre Endpunkte der Studie ECHELON-2. Brentuximab Vedotin plus CHP verbesserte das Ansprechen von Patienten mit sALCL im Vergleich zu der Kontrolltherapie CHOP deutlich und klinisch relevant. Der relative Anteil der Patienten mit vollständiger Remission (CR) nahm mit BV plus CHP um 36 % zu, das relative Risiko betrug 1,356 [95 %-KI: 1,14; 1,61], $p=0,0004$. Die Gesamtansprechrates (ORR) nahm mit Brentuximab Vedotin plus CHP relativ um 25 % zu. Das relative Risiko betrug 1,251 [95 %-KI: 1,12; 1,40], $p<0,0001$.

Da die Ansprechdauer ausschließlich bei Patienten mit ORR analysiert wurde, führte die unterschiedliche Zahl der in diese Analyse eingeschlossenen Patienten zu einer Verzerrung zu Lasten von Brentuximab Vedotin plus CHP. Der Unterschied verfehlte in der Folge die statistische Signifikanz (HR: 0,71; [95 %-KI: 0,47; 1,07], $p=0,1038$).

Diese Ergebnisse bedeuten eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserungen des therapielevanten Nutzens aufgrund einer Abschwächung schwerwiegender Symptome und einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung. Entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 ergibt sich für die Endpunkte vollständige Remission (CR) und Gesamtansprechrates (ORR) jeweils ein **Hinweis auf einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich**. Für die Ansprechdauer (DOR) ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**. Für den Endpunkt Ansprechen wird insgesamt ein **Hinweis auf einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich** abgeleitet.

Autologe Stammzelltransplantation (ASCT)

Die erhöhte Ansprechrate (CR, ORR) in der BV+CHP-Gruppe ermöglichte statistisch signifikant mehr potentiell kurative autologe Stammzelltransplantationen (ASCT) als in der CHOP-Gruppe. Bei Behandlung mit BV+CHP konnte bei 37 Patienten eine ASCT durchgeführt werden, bei Behandlung mit CHOP bei 20 Patienten. Das relative Risiko betrug 1,78 [95 %-KI: 1,08; 2,93], $p=0,02001$.

Diese Ergebnisse bedeuten eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserungen des therapielevanten Nutzens aufgrund einer Abschwächung schwerwiegender Symptome und einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung. Entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 ergibt sich für die Rate der autologen Stammzelltransplantationen (ASCT) ein **Hinweis auf einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich**.

Rezidive

Rezidive werden für diese Nutzenbewertung als Zeit ab CR zu EoT bis zum Rezidiv und als rezidivfreies Überleben (Zeit ab CR zu EoT bis zum Rezidiv oder Tod jeder Ursache) operationalisiert. Rezidive bedeuten das Scheitern eines Heilungsversuchs durch den potentiell kurativen Therapieansatz. Ein Rezidiv nach Erstlinientherapie ist in der vorliegenden Indikation mit einer infausten Prognose verbunden. Grundsätzlich stellen Rezidive in einem kurativ intendierten Therapiekonzept patientenrelevante Ereignisse dar.

Die Endpunkte Zeit bis zum Rezidiv und rezidivfreies Überleben (RFS) sind post hoc definierte Endpunkte der Studie ECHELON-2. Beide Endpunktkomponenten wurden ausschließlich bei Patienten mit CR zum Zeitpunkt EoT analysiert. Die dadurch bedingte unterschiedliche Zahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten in beiden Behandlungsgruppen (115 Patienten in der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe versus 82 Patienten in der CHOP-Gruppe) führt zu einem hohen Verzerrungspotential der Analysen, da die höhere Anzahl an profitierenden Patienten in der BV+CHP-Gruppe unberücksichtigt bleibt.

Die Zeit bis zum Rezidiv unterschied sich in der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und in der CHOP-Gruppe nicht statistisch signifikant. Die Hazard Ratio betrug 0,77 [95 %-KI: 0,43; 1,38], $p=0,3712$. Auch für das rezidivfreie Überleben (RFS) ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Hazard Ratio für das RFS betrug 0,91 (95 %-KI: 0,52; 1,59), $p=0,7320$. Die Analysen zum zusätzlichen, auf Anforderung der EMA durchgeführten Datenschnitt vom 25.09.2019 bestätigten die Ergebnisse zum Endpunkt Rezidive (Zeit bis zum Rezidiv, Hazard Ratio: 0,85 [95 %-KI: 0,49; 1,49], $p=0,5763$; rezidivfreies Überleben, Hazard Ratio: 0,84 [95 %-KI: 0,49; 1,43], $p=0,5201$).

Für beide Endpunktkomponenten, die Zeit bis zum Rezidiv und das rezidivfreie Überleben (RFS) ergibt sich kein Zusatznutzen. Für den Endpunkt Rezidive ist deshalb ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Ereignisfreies Überleben (EFS)

Das ereignisfreie Überleben (EFS) war als die Zeit ab Randomisierung bis zur Progression, bis zum Nicht-Erreichen einer vollständigen Remission (CR) bei EoT, bis zum Rezidiv nach CR bei EoT oder bis zum Tod jeder Ursache (was immer zuerst auftritt) definiert. Damit entspricht das EFS dem Versagen der kurativ intendierten Therapie. Für den Großteil der Patienten mit einem unter dem EFS subsummierten Ereignis bedeutet dies den Übergang von einer kurativen in eine palliative Behandlungssituation, da zunehmend weniger Patienten in den folgenden Therapielinien einer potentiell kurativen Stammzelltransplantation zugeführt werden können.

Das ereignisfreie Überleben (EFS) war mit Brentuximab Vedotin plus CHP statistisch signifikant besser als mit CHOP. Die Hazard Ratio betrug 0,58 [95 %-KI: 0,42; 0,79], $p=0,0004$. Die Analyse zum zusätzlichen, auf Anforderung der EMA durchgeführten Datenschnitt vom 25.09.2019 bestätigte den deutlichen EFS-Vorteil der Behandlung mit Brentuximab Vedotin plus CHP (Hazard Ratio: 0,59 [95 %-KI: 0,43; 0,81], $p=0,0010$).

Dieses Ergebnis bedeutet eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens aufgrund einer Abschwächung schwerwiegender Symptome und einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung. Entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 ergibt sich für das ereignisfreie Überleben (EFS) ein **Hinweis auf einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich**.

Nachhaltige CR

Eine nachhaltige CR ist als das Erreichen einer CR zu EoT, ohne dass bis zum Beobachtungsende ein Krankheitsrezidiv verzeichnet wird, definiert. Nur solche Patienten

haben eine realistische Chance auf dauerhafte Heilung von ihrem sALCL. Der Endpunkt ist daher unmittelbar patientenrelevant und bildet das Therapieziel in der vorliegenden Behandlungssituation direkt ab.

Mit Brentuximab Vedotin plus CHP erreichten signifikant mehr Patienten eine nachhaltige vollständige Remission. Das relative Risiko betrug 1,435 [95 %-KI: 1,13, 1,82], $p=0,0022$. Das entspricht einer beinahe 44 % höheren Wahrscheinlichkeit für eine vollständige Remission, ohne dass bis zum Ende der Beobachtungszeit ein Rezidiv auftritt. Die Investigator-basierte Analyse zum 15.08.2018 zeigte ebenfalls eine etwa 40 % höhere Wahrscheinlichkeit für eine nachhaltige CR (relatives Risiko: 1,390 [95 %-KI: 1,11; 1,74], $p=0,0030$). Die Analyse zum zusätzlichen, auf Anforderung der EMA durchgeführten Datenschnitt vom 25.09.2019 bestätigte den Vorteil der Behandlung mit Brentuximab Vedotin plus CHP für den Endpunkt nachhaltige CR (relatives Risiko: 1,411 [95 % KI: 1,13; 1,77], $p=0,0020$). Insbesondere die Tatsache, dass zwischen dem 15.08.2018 und dem 25.09.2019 lediglich ein zusätzliches Ereignis (im CHOP-Arm) beobachtet wurde, spricht für die Reife der Daten und unterstreicht die Stabilität des beobachteten Effekts.

Dieses Ergebnis bedeutet eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens aufgrund einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung. Entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 ergibt sich für den Endpunkt nachhaltige CR ein **Hinweis auf einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich**.

Symptomskalen (EORTC QLQ-C30)

Die Symptomatik wurde während und nach der Studienbehandlung mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erfasst. Für die Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verbesserung um 10 Punkte wurden für keines der neun erfassten Symptome (Fatigue, Schmerz, Übelkeit/Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö, finanzielle Schwierigkeiten) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen beobachtet. Für die Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte ergaben sich mit Ausnahme der Symptome Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Lediglich für das Symptom Diarrhö zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe (Hazard Ratio: 1,37 [95 %-KI: 1,04; 1,80], $p=0,0235$). Die beobachteten Diarrhöen sind jedoch nach übereinstimmender Einschätzung klinischer Experten meist nur leicht ausgeprägt, regelhaft gut beherrschbar und sind in Anbetracht der vorliegenden lebensbedrohlichen Erkrankung, sowohl von den Behandlern wie auch den Patienten, als tolerierbare Nebenwirkung einzustufen. Diese Einordnung der Ergebnisse zur Symptomskala Diarrhö wird durch das Ergebnis der MMRM-Analyse gestützt; der Unterschied übersteigt nicht die klinische Irrelevanzschwelle (Tabelle 4-51). Ferner handelt es sich bei der Diarrhö nicht um ein krankheitsspezifisches Symptom, sondern vielmehr um eine therapieassoziierte Nebenwirkung. Der Nachteil bei dieser Nebenwirkung spiegelt sich weder in den UE-Gesamtraten und insbesondere nicht bei den Therapieabbrüchen aufgrund von UE wider, Auf Ebene der SOC und PT ist der Unterschied bei Betrachtung der SUE und schweren UE mit CTCAE Grad ≥ 3 nicht statistisch signifikant.

Gemäß der IQWiG-Methodik reicht ein Konfidenzintervallgrenzwert von 1,04 für die Ableitung eines Schadens bei nicht schweren/nicht schwerwiegenden Symptomen nicht aus (10).

Für das Symptom finanzielle Schwierigkeiten zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe (Hazard Ratio: 0,66 [95 %-KI: 0,45; 0,98], p=0,0347. Da die Grenze des Konfidenzintervalls jedoch nahe 1 liegt und das Symptom „finanzielle Schwierigkeiten“ in früheren Nutzenbewertungen als nicht relevant angesehen wurde, wird dieser Endpunkt bei der Ableitung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt.

Insgesamt ist ein **Zusatznutzen/Schaden** für den Endpunkt Symptomskalen (EORTC QLQ-C30) **nicht belegt**.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Sowohl für die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um 10 Punkte (HR: 1,06 [95 %-KI: 0,79; 1,42], p=0,6888) als auch für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um 10 Punkte (HR: 1,05 [95 %-KI: 0,74; 1,51], p=0,7677) gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und der CHOP-Gruppe. Ein **Zusatznutzen/Schaden** für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ist damit **nicht belegt**.

FACT/GOG-NTX Neurotoxizitäts-Subskala

Die FACT/GOG-NTX Neurotoxizitäts-Subskala war während der Behandlung (bis EoT) in beiden Gruppen vergleichbar. Die Mittelwertdifferenz betrug -0,89 [95 %-KI: -1,96; 0,18], p=0,1021. Ein **Zusatznutzen/Schaden** für den Endpunkt FACT/GOG-NTX Neurotoxizitäts-Subskala ist damit **nicht belegt**.

Zusammenfassung Endpunktkategorie Morbidität

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigte sich für die Endpunkte progressionsfreies Überleben (PFS), vollständige Remission (CR), Gesamtansprechrates (ORR), Rate der autologen Stammzelltransplantationen (ASCT), ereignisfreies Überleben (EFS) und nachhaltige CR jeweils ein beträchtlicher Zusatznutzen. Außerdem zeigt die EORTC QLQ-C30 Symptomskala finanzielle Schwierigkeiten einen Vorteil für Brentuximab Vedotin plus CHP. Dem steht lediglich ein geringfügiger, klinisch nicht relevanter Nachteil bei der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Diarrhö gegenüber. Entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 ergibt sich für die Endpunktkategorie Morbidität insgesamt ein **Hinweis auf einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich**.

Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionsskalen

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Sowohl für die Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verbesserung um 10 Punkte als auch für die Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte

wurden in keiner der 6 Skalen (allgemeiner Gesundheitsstatus/QoL, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) statistisch signifikante Unterschiede beobachtet. Das Ersetzen von Vincristin durch Brentuximab Vedotin und die damit einhergehende beträchtliche Steigerung der Wirksamkeit hatten keinen negativen Einfluss auf die Lebensqualität.

Ein **Zusatznutzen/Schaden** für die Endpunktkategorie Lebensqualität ist damit **nicht belegt (Aussagekraft: Hinweis)**.

Nebenwirkungen

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UE, SUE, schwere UE) waren in den Behandlungsgruppen der Studie ECHELON-2 vergleichbar. Abbrüche der Studienbehandlung wegen unerwünschter Ereignisse traten ebenfalls in der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und der CHOP-Gruppe vergleichbar häufig auf.

Ein **Zusatznutzen/Schaden** für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse ist damit **nicht belegt (Aussagekraft: Hinweis)**.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Vorteile zugunsten von Brentuximab Vedotin plus CHP gab es für die SOC gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (relatives Risiko: 0,112 [95 %-KI: 0,03; 0,46], p=0,0002) und die PT anaplastische großzellige Lymphome (T- und Null-Zelltypen) (relatives Risiko: 0,000 [95 %-KI: -; -], p=0,0002). Die Ergebnisse zur SOC gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) und der PT anaplastische großzellige Lymphome (T- und Null-Zelltypen) werden jedoch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen, da nicht auszuschließen ist, dass hierunter Ereignisse kodiert wurden, die eine Progression der Grunderkrankung abbilden. Nachteile von Brentuximab Vedotin plus CHP im Vergleich zu CHOP wurden für die SOC Untersuchungen (relatives Risiko: 2,414 [95 %-KI: 1,35; 4,32], p=0,0018) sowie die PT Diarrhö (relatives Risiko: 1,534 [95 %-KI: 1,07; 2,20], p=0,0195), Arthralgie (relatives Risiko: 2,716 [95 %-KI: 1,01; 7,28], p=0,0381), Extremitätenschmerz (relatives Risikos: 5,756 [1,32; 25,15], p=0,0078) und Gewichtsabnahme (relatives Risiko: 2,262 [95 %-KI: 1,01; 5,07], p=0,0394) beobachtet.

Insgesamt ist bei den UE auf Ebene der SOC und PT ein **Zusatznutzen bzw. Schaden** von Brentuximab Vedotin plus CHP **nicht belegt**.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT/ schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Brentuximab Vedotin gab es bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen für die SOC gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (relatives Risiko: 0,147 [95 %-KI: 0,03; 0,63], p=0,0024) und die PT anaplastische großzellige Lymphome (T- und Null-Zelltypen) (relatives Risiko: 0,000 [95 %-KI: -; -], p=0,0005).

Statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Brentuximab Vedotin gab es bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad ≥ 3) für die SOC gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (relatives Risiko: 0,119 [95 %-KI: 0,03; 0,43], $p=0,0004$) und die PT anaplastische großzellige Lymphome (T- und Null-Zelltypen) (relatives Risiko: 0,000 [95 %-KI: -; -], $p=0,0002$).

Die SUE-/schwere UE-Ergebnisse zur SOC gutartige, bösartige und unspezifische und der PT anaplastische großzellige Lymphome (T- und Null-Zelltypen) werden ebenfalls nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen, da auch hier nicht auszuschließen ist, dass Ereignisse kodiert wurden, die eine Progression der Grunderkrankung abbilden.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Bei den unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (Neutropenie, Neutropenie \geq Grad 3, Neutropenie \geq Grad 3 assoziiert mit Infektionen, febrile Neutropenie, periphere Neuropathie (SMQ), infusionsassoziierte Reaktion wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet. Ein **Zusatznutzen/Schaden** für die unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse ist damit **nicht belegt**.

Zusammenfassung Endpunktkategorie Nebenwirkungen

Bei den Gesamtraten UE, SUE, schwere UE und Abbrüchen wegen UE (mit/ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse) sowie bei allen unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Brentuximab Vedotin plus CHP- und der CHOP-Gruppe. Bei den UE nach SOC und PT ergeben sich sowohl Vor- als auch Nachteile für Brentuximab Vedotin plus CHP. Insgesamt ergibt sich **kein Zusatznutzen aber auch kein Schaden** für UE, SUE sowie schwere UE jeweils nach SOC und PT.

Ein **Zusatznutzen/Schaden** für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist damit **nicht belegt (Aussagekraft: Hinweis)**.

Schlussfolgerungen

Die präsentierten Analysen der Studie ECHELON-2 zeigen deutliche Verbesserungen des therapielevanten Nutzens durch Brentuximab Vedotin plus CHP gegenüber der Vergleichstherapie CHOP aufgrund einer bisher nicht erreichten, moderaten Verlängerung der Lebensdauer (OS) und einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung durch Verlängerung von progressionsfreiem Überleben (PFS), ereignisfreiem Überleben (EFS), Steigerung der Ansprechrates (vollständige Remission, Gesamtansprechrates), Rate der autologen Stammzelltransplantationen (ASCT) sowie des Anteils an Patienten mit einer nachhaltigen vollständigen Remission. Das ergibt für die Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität jeweils einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Der Nachteil von Brentuximab Vedotin in einer einzigen Symptomskala rechtfertigt indes keine Abwertung des Zusatznutzens in der Endpunktkategorie Morbidität, insbesondere da es sich bei der Diarrhö nicht um ein krankheitsspezifisches Symptom handelt, sondern um eine Nebenwirkung beider

Therapieregime. Ferner sind therapieassoziierte Diarrhöen in der klinischen Praxis gut beherrschbar und nicht therapielimitierend.

In den Endpunktkategorien Lebensqualität und Nebenwirkungen ist jeweils ein **Zusatznutzen/Schaden nicht belegt (Aussagekraft: Hinweis)**. Die Lebensqualitätsanalysen zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die höhere Wirksamkeit von Brentuximab Vedotin plus CHP geht also im Vergleich zu CHOP mit keinerlei Beeinträchtigungen der Lebensqualität einher.

Die Gesamtraten UE, SUE, schwere UE, Abbrüche der Studienbehandlung wegen unerwünschter Ereignisse und alle unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse zeigen ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die Analysen nach SOC und PT zeigen sowohl Vorteile als auch Nachteile von Brentuximab Vedotin plus CHP gegenüber CHOP, die sich in der Summe jedoch gegenseitig aufheben.

Dem **beträchtlichen Zusatznutzen** von Brentuximab Vedotin plus CHP bei den Endpunkten Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben (PFS), Ansprechen, ereignisfreies Überleben (EFS), Rate der autologen Stammzelltransplantationen und nachhaltige CR stehen keine klinisch relevanten Nachteile bei anderen Endpunkten gegenüber. In der Gesamtabwägung ergibt sich deshalb für Brentuximab Vedotin plus CHP im Anwendungsgebiet „erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL) in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP)“ auf Basis der Kriterien von § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-95: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit bisher unbehandeltem sALCL	Beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Indirekte Vergleiche sind für die vorliegende Bewertung nicht relevant.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht randomisierte vergleichende Studien und weitere Untersuchungen sind für die vorliegende Bewertung nicht relevant.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden

patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁹, Molenberghs 2010²⁰). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²¹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²²) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

¹⁹ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²⁰ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

²¹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²² Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

In dem Dossier werden keine Surrogatendpunkte dargestellt. Takeda geht (abweichend von vorherigen Nutzenbewertungsbeschlüssen) davon aus, dass die in der Studie ECHELON-2 erhobenen und in diesem Dossier dargestellten Endpunkte unmittelbar patientenrelevant sind.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, Illidge T, Fanale M, Advani R, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10168):229-40.
2. European Medicines Agency. Opinion of the Committee for Orphan Medicinal Products on the orphan designation criteria at time of type II variation of a designated orphan medicinal product; EU/3/08/595 Sponsor: Takeda Pharma A/S vom 23.04.2020. 2020. p. 1-12.
3. Europäisches Parlament und Rat. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (ABl. L 18 vom 22.1.2000, S. 1). Geändert durch Verordnung (EG) Nr. 596/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Juni 2009. Amtsblatt der Europäischen Union. 2009:1-10.
4. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV), zuletzt geändert durch Art. 13 G v. 9.8.2019 I 1202 2019. Available from: http://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_35a.html (Zugriff am 14.04.2020).
5. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340:c332.
6. Seattle Genetics Inc. Clinical Study Protocol (CSP), Amendment 3: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of brentuximab vedotin and CHP (A+CHP) versus CHOP in the frontline treatment of patients with CD30-positive mature T-cell lymphomas (ECHELON-2) 2015 März, 05. Report No.
7. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(5):579-86.
8. Takeda GmbH. Fachinformation ADCETRIS® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2020. 2020a.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 und in Kraft getreten am 1. April 2009; zuletzt geändert am 19. September 2019, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT am 13.01.2020 B5 und in Kraft getreten am 14. Januar 2020. 2020.
10. IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden, Version 5.0; Stand: 10.07.2017. 2017. Available from: www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf (Zugriff am 26.09.2017).
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2018-B-254. 2019. p. 1-14.

12. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc.* 2006;94(4):451-5.
13. Lefebvre C ME GJ. Searching for studies. 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* Version 5.1.0: The Cochrane Collaboration. 2011.
14. Seattle Genetics Inc. Statistical Analysis Plan - Protocol Number: SGN35-014 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of brentuximab vedotin and CHP (A+CHP) versus CHOP in the frontline treatment of patients with CD30-positive mature T-cell lymphomas (Version 5 vom 15. Mai 2018). 2018a May 15. Report No.
15. Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG. Zusatzanalysen Studie ECHELON-2. 2020b.
16. Seattle Genetics Inc. Clinical Study Report (CSR) SGN35-014 (body); A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of brentuximab vedotin and CHP (A+CHP) versus CHOP in the frontline treatment of patients with CD30-positive mature T-cell lymphomas. 2018b Oktober 15. Report No.
17. IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit in Gesundheitswesen. Pertuzumab (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, IQWiG-Berichte - Nr. 669 2018. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2480/2018-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pertuzumab-D-363.pdf, letzter Zugriff 17.11.2018.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung) 2018 [cited 2018 28.12.]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5503/2018-12-20_AM-RL-XII_Pertuzumab_D-363_TrG.pdf, letzter Zugriff: 28.12.2018.
19. Mak V, Hamm J, Chhanabhai M, Shenkier T, Klasa R, Sehn LH, et al. Survival of patients with peripheral T-cell lymphoma after first relapse or progression: spectrum of disease and rare long-term survivors. *J Clin Oncol.* 2013;31(16):1970-6.
20. d'Amore F, Gaulard P, Trumper L, Corradini P, Kim WS, Specht L, et al. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26 Suppl 5:v108-15.
21. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Periphere T-Zell Lymphome. Leitlinie. ICD10: C84.- Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. (Onkopedia-Leitlinie). 2019. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/periphere-t-zell-lymphome/@@view/pdf/20180918-051944.pdf>.
22. Freund M, König V, Faber M, Seifart S. Finanzielle und soziale Folgen der Krebserkrankung für junge Menschen. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V., Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO, Band 16, 2019.
23. EORTC. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual, third edition 2001. 2001 [cited 2018 June 21]. Available from: <https://www.eortc.be/qol/files/SCManualQLQ-C30.pdf>, letzter Zugriff 21.06.2018.
24. van Reenen M, Oppe M. EQ-5D-3L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument, April 2015, Version 5.1 2015. Available from: https://euroqol.org/wp-content/uploads/2016/09/EQ-5D-3L_UserGuide_2015.pdf; letzter Zugrif 19.06.2018.

25. 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. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2007;17(2):387-93.
26. 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. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2003;13(6):741-8.
27. National Institut of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0 (v4.03: June 14, 2010) 2010. Available from: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf; letzter Zugriff: 30.05.2017.
28. ClinicalTrials.gov. ECHELON-2: A Comparison of Brentuximab Vedotin and CHP With Standard-of-care CHOP in the Treatment of Patients With CD30-positive Mature T-cell Lymphomas (ECHELON-2) (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01777152). 2019.
29. EU Clinical Trials Register. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of brentuximab vedotin and CHP (A+CHP) versus CHOP in the frontline treatment of patients with CD30-positive mature T-cell lymphomas (EudraCT Number: 2012-002751-42). 2018.
30. World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform. A comparison of brentuximab vedotin and CHP with standard-of-care CHOP in the treatment of patients with CD30-positive mature T-cell lymphomas (Main ID: EUCTR2012-002751-42-GB). 2019a.
31. World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform. ECHELON-2 (Main ID: JPRN-JapicCTI-132165). 2019b.
32. World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study of Brentuximab Vedotin and CHP (A+CHP) Versus CHOP in the Frontline Treatment of Patients With CD30-positive Mature T-cell Lymphomas (Main ID: DRKS00005496). 2020.
33. Seattle Genetics Inc. Clinical Study Report (CSR) ECHELON-2, supplemental tables and figures section. 2018c.
34. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR), Adcetris, Procedure No. EMEA/H/C/002455 2012 [updated 19. July 2012; cited 2020 19.05.2020]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/adcetris-epar-public-assessment-report_en.pdf, letzter Zugriff 19.05.2020.
35. Savage KJ, Harris NL, Vose JM, Ullrich F, Jaffe ES, Connors JM, et al. ALK-anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood*. 2008;111(12):5496-504.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom nach vorheriger Chemotherapie) 2017 [cited 2018 June 21]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4190/2017-02-02_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-251_TrG.pdf, letzter Zugriff 21.06.2018.

37. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008.
38. Seattle Genetics Inc. Clinical Study Protocol (CSP), Amendment 4: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of brentuximab vedotin and CHP (A+CHP) versus CHOP in the frontline treatment of patients with CD30-positive mature T-cell lymphomas (ECHELON-2) 2018d May, 15. Report No.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [(12) ²³] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²³ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	CCTR (Cochrane Central Register of Controlled Trials)	
Suchoberfläche	OVID	
Datum der Suche	16.04.2020	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach direkten Vergleichsstudien	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Brentuximab Vedotin/	0
2	Brentuximab*.mp.	284
3	Vedotin*.mp.	372
4	Adcetris.mp.	16
5	(SGN-35 or SGN35).mp.	17
6	(cAC10-vcMMAE or cAC10vcMMAE).mp.	3
7	(CAC10-1006 or CAC101006).mp.	0
8	(L01XC12 or 7XL5ISS668).mp.	0
9	[(914088-09-8 or 7XL5ISS668).rn.]	0
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	379
11	exp Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic/	30
12	(anaplastic adj4 large cell adj4 lymphom*).mp.	196
13	(Ki-1 adj2 Lymphom*).mp.	1
14	(diffuse adj4 large cell adj4 lymphom*).mp.	113
15	sALCL.mp.	8
16	11 or 12 or 13 or 14 or 15	310
17	10 and 16	58
18	remove duplicates from 17	44

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	OVID	
Datum der Suche	16.04.2020	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 (13) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (12)	
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach direkten Vergleichsstudien	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Brentuximab Vedotin/	535
2	Brentuximab*.mp.	985
3	Vedotin*.mp.	1024
4	Adcetris.mp.	80
5	(SGN-35 or SGN35).mp.	45
6	(cAC10-vcMMAE or cAC10vcMMAE).mp.	5
7	(CAC10-1006 or CAC101006).mp.	0
8	(L01XC12 or 7XL5ISS668).mp.	1
9	(914088-09-8 or 7XL5ISS668).rn.	535
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	1095
11	exp Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic/	2002
12	(anaplastic adj4 large cell adj4 lymphom*).mp.	4348
13	(Ki-1 adj2 Lymphom*).mp.	277
14	(diffuse adj4 large cell adj4 lymphom*).mp.	1618
15	sALCL.mp.	31
16	11 or 12 or 13 or 14 or 15	5971
17	10 and 16	225
18	randomized controlled trial.pt.	503318
19	controlled clinical trial.pt.	93602
20	randomi#ed.ab.	568822
21	placebo.ab.	206664
22	clinical trials as topic.sh.	190662
23	randomly.ab.	330644
24	trial.ti.	216140
25	18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24	1315653
26	exp animals/ not humans.sh.	4686353
27	25 not 26	1212125
28	randomized controlled trial.pt.	503318
29	randomized.mp.	833253

30	placebo*.mp.	227702
31	28 or 29 or 30	907101
32	17 and 27	36
33	17 and 31	13
34	32 or 33	38
35	limit 34 to (english or german)	38
36	remove duplicates from 35	38

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	OVID	
Datum der Suche	16.04.2020	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (12)	
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach direkten Vergleichsstudien	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp brentuximab vedotin/	3380
2	Brentuximab*.mp.	3690
3	Vedotin*.mp.	4247
4	Adcetris.mp.	528
5	(SGN-35 or SGN35).mp.	351
6	(cAC10-vcMMAE or cAC10vcMMAE).mp.	41
7	(CAC10-1006 or CAC101006).mp.	0
8	(L01XC12 or 7XL5ISS668).mp.	0
9	(914088-09-8 or 7XL5ISS668).rn.	2887
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	4516
11	exp anaplastic large cell lymphoma/	1685
12	(anaplastic adj4 large cell adj4 lymphom*).mp.	6309
13	(Ki-1 adj2 Lymphom*).mp.	328
14	(diffuse adj4 large cell adj4 lymphom*).mp.	2047
15	sALCL.mp.	115
16	11 or 12 or 13 or 14 or 15	8390
17	10 and 16	681
18	random*.tw.	1519591
19	placebo*.mp.	450662
20	double-blind*.tw.	207723
21	18 or 19 or 20	1772856
22	17 and 21	67
23	22 not Medline.cr.	67
24	limit 23 to (english or german)	67
25	remove duplicates from 24	50

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	16.04.2020
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	BRENTUXIMAB OR VEDOTIN OR ADCETRIS OR SGN-35 OR SGN35 OR cAC10-vcMMAE OR cAC10vcMMAE OR CAC10-1006 OR CAC101006 OR L01XC12 OR 7XL5ISS668 OR 914088-09-8 [Other Terms]
Treffer	220 (Registereinträge)

Studienregister	EU clinical trials register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	16.04.2020
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	BRENTUXIMAB OR VEDOTIN OR ADCETRIS OR SGN-35 OR SGN35 OR cAC10-vcMMAE OR cAC10vcMMAE OR CAC10-1006 OR CAC101006 OR L01XC12 OR 7XL5ISS668 OR 914088-09-8 [Search Term]
Treffer	78 (Registereinträge)

Studienregister	ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	30.04.2010
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	BRENTUXIMAB OR VEDOTIN OR ADCETRIS OR SGN-35 OR SGN35 OR cAC10-vcMMAE OR cAC10vcMMAE OR CAC10-1006 OR CAC101006 OR L01XC12 OR 7XL5ISS668 OR 914088-09-8 [Search Term]
Treffer	250 (Registereinträge)

Studienregister	Arzneimittel-Informationssystem (AMIS)
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html
Datum der Suche	16.04.2020
Eingabeoberfläche	Recherche für Fachkreise
Suchstrategie	Brentuximab OR Vedotin OR Adcetris OR SGN-35 OR SGN35 OR cAC10-vcMMAE OR cAC10vcMMAE OR CAC10-1006 OR CAC101006 OR L01XC12 OR 7XL5ISS668 OR 914088-09-8 [Arzneimittelname, Stoffname, Textfelder]
Treffer	30 (Ergebnisberichte)

Studienregister	<i>Clinical Data Suchportal der EMA</i>
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu
Datum der Suche	16.04.2020
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	Brentuximab [Allgemeines Suchfeld, Active Substance, Product Name] ^a Vedotin [Allgemeines Suchfeld, Active Substance, Product Name] ^a Adcetris [Allgemeines Suchfeld, Active Substance, Product Name] ^a SGN-35 [Allgemeines Suchfeld, Active Substance, Product Name] ^a SGN35 [Allgemeines Suchfeld, Active Substance, Product Name] ^a cAC10-vcMMAE [Allgemeines Suchfeld, Active Substance, Product Name] ^a cAC10vcMMAE [Allgemeines Suchfeld, Active Substance, Product Name] ^a CAC10-1006 [Allgemeines Suchfeld, Active Substance, Product Name] ^a CAC101006 [Allgemeines Suchfeld, Active Substance, Product Name] ^a L01XC12 [Allgemeines Suchfeld, Active Substance, Product Name] ^a 7XL5ISS668 [Allgemeines Suchfeld, Active Substance, Product Name] ^a 914088-09-8 [Allgemeines Suchfeld, Active Substance, Product Name] ^a
Treffer	0 (Ergebnisberichte)
a: Die Suche erfolgte für jeden Suchbegriff und in jedem Suchfeld separat.	

Studienregister	G-BA Website
Internetadresse	www.g-ba.de/sys/suche/
Datum der Suche	17.04.2020
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Brentuximab [Allgemeines Suchfeld] ^a Vedotin [Allgemeines Suchfeld] ^a Adcetris [Allgemeines Suchfeld] ^a SGN-35 [Allgemeines Suchfeld] ^a SGN35 [Allgemeines Suchfeld] ^a cAC10-vcMMAE [Allgemeines Suchfeld] ^a cAC10vcMMAE [Allgemeines Suchfeld] ^a CAC10-1006 [Allgemeines Suchfeld] ^a CAC101006 [Allgemeines Suchfeld] ^a L01XC12 [Allgemeines Suchfeld] ^a 7XL5ISS668 [Allgemeines Suchfeld] ^a 914088-09-8 [Allgemeines Suchfeld] ^a
Treffer	245 (Nutzenbewertungsverfahren, Beschlüsse und Abschlussberichte)
a: Die Suche erfolgte für jeden Suchbegriff separat.	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. 2019;393(10168):229.	Duplikat
2 ^a	O'Connor OA, Pro B., Illidge T., Trumper LH, Larsen EK, Kennedy DA. Phase III trial of brentuximab vedotin and CHP versus CHOP in the frontline treatment of patients (pts) with CD30+ mature T-cell lymphomas (MTCL). Journal of clinical oncology. 2014;33(15 Suppl. 1).	Publikationstyp
3	Fanale MA, Shustov AR, Forero-Torres A, Bartlett NL, Advani RH, Pro B, et al. Brentuximab Vedotin Administered Concurrently with Multi-Agent Chemotherapy As Frontline Treatment of ALCL and Other CD30-Positive Mature T-Cell and NK-Cell Lymphomas. Blood. 2012;120(21):60.	Duplikat
4	Porcu P, Sahu J. A positive randomised trial in cutaneous T-cell lymphoma. The Lancet. 2017;390(10094):533-4.	Publikationstyp
5 ^a	O'Connor OA, Pro B, Illidge T, Trumper LH., Kennedy DA. Echelon-2: Phase 3 trial of brentuximab vedotin and CHP versus chop in the frontline treatment of patients (PTS) with CD30+ mature T-cell lymphomas (MTCL). Hematological Oncology Hematol Oncol. 2014;31(Suppl. 1):142.	Duplikat
6 ^a	O'Connor OA, Pro B, Illidge T, Trumper LH, Larsen EK. Phase III trial of brentuximab vedotin and CHP versus CHOP in the frontline treatment of patients (pts) with CD30+ mature T-cell lymphomas (MTCL). Journal of Clinical Oncology J Clin Oncol. 2014;31(15 Suppl. 1).	Duplikat
7	Fanale MA, Shustov AR, Forero-Torres A, Bartlett NL, Advani RH, Pro B, et al. Brentuximab vedotin administered concurrently with multi-agent chemotherapy as frontline treatment of ALCL and other CD30-positive mature T-cell and NK-CELL lymphomas. 2012;120(21).	Publikationstyp
a: Das Publikationsdatum der Referenz wurde nach der Volltextsichtung aktualisiert, da dieses in den Suchdatenbanken falsch hinterlegt war.		

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Clinical Trials.GOV		
1	AbbVie. 2017 Jun 5. ClinicalTrials.gov: A Study of Venetoclax and ABBV-838 Combination Therapy With Dexamethasone in Participants With Multiple Myeloma Whose Cancer Has Come Back or Had No Response to Recent Cancer Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951117	Population
2	AbbVie. 2020 Feb 28. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics (PK), and Preliminary Efficacy of ABBV-399 in Subjects With Advanced Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02099058	Intervention
3	AbbVie. 2020 Mrz 16. ClinicalTrials.gov: Study of Telisotuzumab Vedotin (ABBV-399) in Subjects With Previously Treated c-Met+ Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03539536	Population
4	Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania. 2019 Sep 25. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin and Chemotherapy in CD30+ PMBL, Diffuse Large B-Cell, and Grey Zone Lymphoma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01994850	Population
5	Academic and Community Cancer Research United National Cancer Institute (NCI). 2019 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Doxorubicin Hydrochloride, Vinblastine, Dacarbazine, Brentuximab Vedotin, and Nivolumab in Treating Patients With Stage I-II Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03233347	Population
6	Academic and Community Cancer Research United National Cancer Institute (NCI). 2019 Nov 25. ClinicalTrials.gov: Nivolumab and Brentuximab Vedotin in Treating Older Patients With Untreated Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758717	Population
7	Arbeitsgemeinschaft medikamentöse Tumorthherapie. 2019 Jan 10. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin and Imatinib in Patients With Relapsed or Refractory ALK+ ALCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02462538	Population
8	Astellas Pharma Global Development IAPI. 2019 Jul 23. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Escalating Doses of AGS67E Given as Monotherapy in Subjects With Acute Myeloid Leukemia (AML). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02610062	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
9	Astellas Pharma Global Development IAPI. 2020 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Escalating Doses of AGS67E Given as Monotherapy in Subjects With Refractory or Relapsed Lymphoid Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02175433	Population
10	Astellas Pharma Global Development IMS&DCSGIAPI. 2020 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab, With or Without Chemotherapy, vs. Chemotherapy Alone in Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04223856	Population
11	Astellas Pharma Global Development ISGIAPI. 2019 Nov 25. ClinicalTrials.gov: ASG-15ME is a Study of Escalating Doses of AGS15E Given as Monotherapy in Subjects With Metastatic Urothelial Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01963052	Population
12	Astellas Pharma Global Development ISGIAPI. 2020 Jan 13. ClinicalTrials.gov: An Expanded Access Treatment Protocol of Enfortumab Vedotin in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04136808	Population
13	Astellas Pharma Global Development ISGIAPI. 2020 Jan 22. ClinicalTrials.gov: A Study of Enfortumab Vedotin Alone or With Other Therapies for Treatment of Urothelial Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03288545	Population
14	Astellas Pharma Global Development ISGIAPI. 2020 Feb 25. ClinicalTrials.gov: A Study of Enfortumab Vedotin for Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03219333	Population
15	Astellas Pharma Global Development ISGIAPI. 2020 Mrz 16. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Enfortumab Vedotin in Subjects With Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Malignant Solid Tumors (EV-202). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04225117	Population
16	Astellas Pharma Global Development ISGIAPI. 2020 Apr 9. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Enfortumab Vedotin Versus (vs) Chemotherapy in Subjects With Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (EV-301). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474107	Population
17	Astellas Pharma Global Development ISGIAPI. 2020 Apr 14. ClinicalTrials.gov: A Study of Escalating Doses of ASG-22CE Given as Monotherapy in Subjects With Metastatic Urothelial Cancer and Other Malignant Solid Tumors That Express Nectin-4. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02091999	Population
18	Astellas Pharma Inc Seattle Genetics I. 2020 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: A Study of Enfortumab Vedotin in Japanese Subjects With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03070990	Population
19	Basem William MNCINOSUCCC. 2020 Mrz 3. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin and Lenalidomide in Treating Patients With Stage IB-IVB Relapsed or Refractory T-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03409432	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
20	BeiGene Lymphoma Study Association. 2020 Mrz 23. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab in Participants With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04318080	Population
21	Beijing Cancer Hospital. 2020 Feb 13. ClinicalTrials.gov: A Study of RC48-ADC(Antibody Drug Conjugate) and JS001 to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Subjects With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04264936	Population
22	Bristol-Myers Squibb. 2015 Okt 12. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of MDX-060 in Subjects With Relapsed or Refractory Hodgkin's Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00284804	Population
23	Bristol-Myers Squibb Seattle Genetics I. 2020 Jan 21. ClinicalTrials.gov: A Study of Nivolumab Plus Brentuximab Vedotin in Patients Between 5 and 30 Years Old, With Hodgkin's Lymphoma (cHL), Relapsed or Refractory From First Line Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02927769	Population
24	Bristol-Myers Squibb Seattle Genetics I. 2020 Mrz 24. ClinicalTrials.gov: An Investigational Immuno-therapy Safety and Effectiveness Study of Nivolumab in Combination With Brentuximab Vedotin to Treat Non-Hodgkin Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581631	Population
25	Bristol-Myers Squibb Seattle Genetics IOPCL. 2019 Okt 28. ClinicalTrials.gov: A Study of Nivolumab Plus Brentuximab Vedotin Versus Brentuximab Vedotin Alone in Patients With Advanced Stage Classical Hodgkin Lymphoma, Who Are Relapsed/ Refractory or Who Are Not Eligible for Autologous Stem Cell Transplant,. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03138499	Population
26	Celldex Therapeutics. 2017 Jul 2. ClinicalTrials.gov: A Study of CDX-011 (CR011-vcMMAE) in Patients With Advanced GPNMB-expressing Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01156753	Population
27	Celldex Therapeutics. 2018 Mai 21. ClinicalTrials.gov: Individual Patient Expanded Access-Glembatumumab Vedotin. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03067935	Population
28	Celldex Therapeutics. 2019 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: Study of Glembatumumab Vedotin (CDX-011) in Patients With Metastatic, gpNMB Over-Expressing, Triple Negative Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01997333	Population
29	Celldex Therapeutics. 2019 Sep 6. ClinicalTrials.gov: A Study of Glembatumumab Vedotin as Monotherapy or in Combination With Immunotherapies in Patients With Advanced Melanoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02302339	Population
30	Centre Antoine Lacassagne Millennium: The Takeda Oncology Company. 2020 Mrz 10. ClinicalTrials.gov: Hodgkin Lymphoma Treatment With Adcetris and Levact in the Old Patient. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02467946	Population
31	City of Hope Medical Center. 2019 Apr 30. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin and Lenalidomide in Treating Patients With Relapsed or Refractory T-Cell Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03373305	Population
32	City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2018 Apr 26. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin Before Autologous Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01393717	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
33	City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Mai 10. ClinicalTrials.gov: Radiolabeled Monoclonal Antibody Therapy and Combination Chemotherapy Before Stem Cell Transplant in Treating Patients With Primary Refractory or Relapsed Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01476839	Population
34	City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Okt 31. ClinicalTrials.gov: Nivolumab and Brentuximab Vedotin After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory High-Risk Classical Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03057795	Population
35	City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Nov 26. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin and Nivolumab in Treating Patients With Early Stage Classic Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03712202	Population
36	City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2020 Jan 3. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02744612	Population
37	City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2020 Feb 21. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin and Combination Chemotherapy in Treating Patients With CD30-Positive Peripheral T-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03113500	Studientyp
38	City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2020 Apr 10. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin, Cyclosporine, and Verapamil Hydrochloride in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03013933	Population
39	CuraGen Corporation Celldex Therapeutics. 2015 Feb 19. ClinicalTrials.gov: A Phase I/II Study of CR011-vcMMAE in Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00412828	Population
40	CuraGen Corporation Celldex Therapeutics. 2015 Feb 19. ClinicalTrials.gov: Study of CR011-vcMMAE to Treat Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00704158	Population
41	Deepa Jagadeesh Case Comprehensive Cancer Center. 2020 Feb 19. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of Single Agent Brentuximab Vedotin in Relapsed/Refractory CD30 Low (<10%) Mature T Cell Lymphoma (TCL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02588651	Population
42	Eric Bernicker MMPITMHS. 2018 Jul 27. ClinicalTrials.gov: Alisertib (MLN8237) and Brentuximab Vedotin for Relapsed/Refractory CD30-Positive Lymphomas and Solid Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02780011	Population
43	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. 2020 Apr 2. ClinicalTrials.gov: Very Early PET-response Adapted Targeted Therapy for Advanced Hodgkin Lymphoma: a Single -Arm Phase II Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03517137	Population
44	Federal Research Institute of Pediatric Hematology Oal. 2019 Mai 21. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin as Alternative to the Autologous Stem Cell Transplantation in Relapsed and Refractory Classical Hodgkin's Lymphoma (BASALT). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474133	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
45	Fondazione Italiana Linfomi ONLUS. 2017 Jun 26. ClinicalTrials.gov: A Study of SGN-35 (Brentuximab Vedotin) of Patients With Relapsed or Refractory PMLBCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02423291	Population
46	Fondazione Italiana Linfomi ONLUS. 2018 Feb 9. ClinicalTrials.gov: BRENTUXIMAB VEDOTIN as Pre-ASCT Induction Therapy in R/R HL Patients Non Responding to IGEV. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02244021	Population
47	Fondazione Italiana Linfomi ONLUS. 2019 Mai 1. ClinicalTrials.gov: Bendamustine Plus Brentuximab Vedotin in HL and CD30+ PTCL in First Salvage Setting. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02499627	Intervention
48	Fondazione Italiana Linfomi ONLUS. 2019 Nov 27. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin in the Elderly Hodgkin Lymphoma Patients at First Relapse or With Primary Refractory Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02227433	Population
49	Fondazione Italiana Linfomi ONLUS. 2020 Feb 10. ClinicalTrials.gov: Study on the Role of Brentuximab Vedotin as Single Agent in the Treatment of Relapsed/Refractory CD30+ PTCL Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02497131	Population
50	Fondazione Michelangelo Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori MMPI. 2018 Feb 7. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin (SGN-35) as Salvage Treatment for CD30-positive Germ Cell Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01851200	Population
51	Fox Chase Cancer Center Seattle Genetics ICC. 2020 Feb 28. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Feasibility of Romidepsin Combined With Brentuximab Vedotin in Cutaneous T-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616965	Population
52	Francesca Montanari Mayo Clinic Columbia University. 2019 Okt 25. ClinicalTrials.gov: A Risk Stratified Sequential Treatment With Rituximab, Brentuximab Vedotin and Bendamustine (RBvB). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04138875	Population
53	Fred Hutchinson Cancer Research Center Seattle Genetics INCIN. 2014 Apr 21. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin After Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01620229	Population
54	Fred Hutchinson Cancer Research Center/University of Washington Cancer Consortium National Cancer Institute (NCI) Fred Hutchinson Cancer Research Center. 2013 Jun 27. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Steroid-Resistant Acute Graft-Versus-Host Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01616680	Population
55	Genentech I. 2017 Jan 10. ClinicalTrials.gov: A Study of DMOT4039A in Participants With Unresectable Pancreatic or Platinum-Resistant Ovarian Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01469793	Population
56	Genentech I. 2017 Jun 7. ClinicalTrials.gov: Safety and Pharmacokinetics of Escalating Doses of DNIB0600A in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Platinum Resistant Ovarian Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01363947	Population
57	Genentech I. 2017 Jun 16. ClinicalTrials.gov: A Study of Escalating Doses of Polatuzumab Vedotin in Participants With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkins Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia and	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
70	Gustave Roussy CCGP. 2020 Feb 12. ClinicalTrials.gov: Nivolumab for Pediatric and Adult Relapsing/Refractory ALK+ Anaplastic Large Cell Lymphoma, for Evaluation of Response in Patients With Progressive Disease (Cohort 1) or as Consolidative Immunotherapy in Patients in Complete Remission After Relapse (Cohort 2). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03703050	Population
71	H.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Seattle Genetics I. 2013 Jul 25. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin in CD30 Positive Epstein Barr Virus (EBV) Positive DLBCL of Elderly. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01671813	Population
72	H.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Seattle Genetics I. 2017 Jan 19. ClinicalTrials.gov: Pilot Study of Brentuximab Vedotin in Relapsed/Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma Expressing CD30. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01841021	Population
73	Hoffmann-La Roche. 2019 Aug 29. ClinicalTrials.gov: A Study of Escalating Doses of DCDS0780A in Participants With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453087	Population
74	Hoffmann-La Roche. 2020 Jan 3. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating Safety and Efficacy of Obinutuzumab, Polatuzumab Vedotin (Pola), and Atezolizumab (Atezo) in Participants With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) and Rituximab, Atezo, and Pola in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02729896	Population
75	Hoffmann-La Roche. 2020 Feb 17. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Polatuzumab Vedotin in Combination With Bendamustine and Rituximab Compared With Bendamustine and Rituximab Alone in Chinese Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (R/R DLBCL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04236141	Population
76	Hoffmann-La Roche. 2020 Mrz 23. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Mosunetuzumab (BTCT4465A) in Combination With Polatuzumab Vedotin in B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03671018	Population
77	Hoffmann-La Roche. 2020 Apr 3. ClinicalTrials.gov: A Phase Ib/II Study Investigating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Mosunetuzumab (BTCT4465A) in Combination With CHOP or CHP-Polatuzumab Vedotin in Participants With B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03677141	Population
78	Hoffmann-La Roche. 2020 Apr 3. ClinicalTrials.gov: An Open-Label Phase IB Study of RO7082859 and Atezolizumab or Polatuzumab Vedotin in Adult Patients With Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03533283	Population
79	Hoffmann-La Roche. 2020 Apr 15. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing the Efficacy and Safety of Polatuzumab Vedotin With Rituximab-Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Prednisone (R-CHP) Versus Rituximab-Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (R-CHOP) in Participants With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03274492	Population
80	Hoffmann-La Roche. 2020 Apr 15. ClinicalTrials.gov: A Study of Obinutuzumab, Polatuzumab Vedotin, and Lenalidomide in Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) and Rituximab in Combination With	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
	Polatuzumab Vedotin and Lenalidomide in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600897	
81	Hoffmann-La Roche. 2020 Apr 15. ClinicalTrials.gov: A Study of Obinutuzumab, Rituximab, Polatuzumab Vedotin, and Venetoclax in Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) or Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02611323	Population
82	Hoffmann-La Roche. 2020 Apr 15. ClinicalTrials.gov: A Study of Polatuzumab Vedotin (DCDS4501A) in Combination With Rituximab or Obinutuzumab Plus Bendamustine in Participants With Relapsed or Refractory Follicular or Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02257567	Intervention
83	Hoffmann-La Roche. 2020 Apr 15. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Polatuzumab Vedotin in Combination With Rituximab, Gemcitabine and Oxaliplatin Compared to Rituximab, Gemcitabine and Oxaliplatin Alone in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04182204	Population
84	Hoffmann-La Roche Forty Seven Inc. TISGaA. 2020 Apr 13. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Immunotherapy-based Treatment Combinations in Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma After Failure With Platinum-Containing Chemotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03869190	Population
85	Hospices Civils de Lyon. 2018 Sep 10. ClinicalTrials.gov: Anti-PD-1 and Chemotherapy for R/R Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03664323	Population
86	Imagine Institute. 2019 Jun 14. ClinicalTrials.gov: CHP-BV Followed by Consolidation With High-dose Therapy / ASCT as Frontline Treatment of Patients With EATL Type 1. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03217643	Population
87	Jason Robert Gotlib Seattle Genetics ISU. 2019 Jan 29. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Advanced Systemic Mastocytosis or Mast Cell Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807598	Population
88	King Abdullah International Medical Research Center. 2019 Nov 18. ClinicalTrials.gov: OPTmizing Advanced Stage HodgkIn LymphoMa patIentS Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03527628	Population
89	Lawson Health Research Institute Seattle Genetics I. 2019 Mai 24. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin in Early Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03198689	Population
90	M.D.Anderson Cancer Center. 2019 Nov 27. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin in High-Risk CD30+ Lymphoma Post Allogeneic Stem Cell Transplantation (AlloSCT). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02169505	Population
91	M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Dez 4. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin in Treating Patients With CD30+ Malignant Mesothelioma That Cannot Be Removed by Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03007030	Studientyp

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
92	M.D.Anderson Cancer Center Seattle Genetics I. 2017 Sep 5. ClinicalTrials.gov: Phase I/II - Brentuximab/5-Azacytidine in Acute Myeloid Leukemia (AML). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02096042	Population
93	M.D.Anderson Cancer Center Seattle Genetics I. 2019 Jul 26. ClinicalTrials.gov: SGN-35 in CD30-positive Lymphoproliferative Disorders (ALCL), Mycosis Fungoides (MF), and Extensive Lymphomatoid Papulosis (LyP). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01352520	Studientyp
94	M.D.Anderson Cancer Center Takeda. 2018 Jan 17. ClinicalTrials.gov: Study of Brentuximab Vedotin Plus TAK228 for Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma, Anaplastic Large Cell Lymphoma and Other CD30+Peripheral T-Cell Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03205891	Intervention
95	Marjolein Spiering Millennium: The Takeda Oncology Company Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA). 2018 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Phase I/II Feasibility Study Combining Brentuximab Vedotin With Second Line Salvage Chemotherapy (DHAP) in Hodgkin Lymphoma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02280993	Population
96	Masonic Cancer Center UoM. 2019 Sep 27. ClinicalTrials.gov: Study of Brentuximab Vedotin And Bevacizumab In Refractory CD-30 Positive Germ Cell Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02988843	Population
97	Massachusetts General Hospital. 2020 Apr 14. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin + Re-induction Chemotherapy for AML. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01830777	Population
98	Massachusetts General Hospital Beth Israel Deaconess Medical Center Dana-Farber Cancer Institute H.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Seattle Genetics I. 2018 Feb 20. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin Plus AVD in Limited-stage Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01534078	Population
99	Massachusetts General Hospital Seattle Genetics I. 2018 Jul 26. ClinicalTrials.gov: Phase I Trial of Brentuximab Vedotin for Refractory Chronic Graft-vs.-Host Disease (GVHD). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01940796	Population
100	Massachusetts General Hospital Seattle Genetics I. 2019 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin Plus AD in Non-bulky Limited Stage Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02505269	Population
101	Massachusetts General Hospital Seattle Genetics IDCI. 2018 Jul 26. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin for Steroid Refractory GvHD. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01596218	Population
102	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2019 Dez 12. ClinicalTrials.gov: Everolimus and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02254239	Population
103	Memorial Sloan Kettering Cancer Center MethylGene Inc.. 2019 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Mocetinostat (MGCD0103) Plus Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02429375	Population
104	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Seattle Genetics I. 2020 Feb 5. ClinicalTrials.gov: Dosing of Brentuximab Vedotin for Mycosis Fungoides, Sezary Syndrome Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03587844	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
105	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Seattle Genetics IHpUHMF. 2019 Aug 29. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Transplant Eligible Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01508312	Population
106	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Seattle Genetics IUoRCoHMCSU. 2019 Nov 22. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin Combined With AVD Chemotherapy in Patients With Newly Diagnosed Early Stage, Unfavorable Risk Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01868451	Population
107	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2020 Mrz 24. ClinicalTrials.gov: Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (MK-3475-087/KEYNOTE-087). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453594	Population
108	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2020 Mrz 24. ClinicalTrials.gov: Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Brentuximab Vedotin in Participants With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (MK-3475-204/KEYNOTE-204). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684292	Population
109	Millennium Pharmaceuticals I. 2016 Mai 11. ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Study in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma or Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01950364	Population
110	Millennium Pharmaceuticals ISGIT. 2019 Sep 3. ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Trial of Brentuximab Vedotin(SGN-35) Versus Physician's Choice (Methotrexate or Bexarotene) in Participants With CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma (ALCANZA Study). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01578499	Population
111	Millennium Pharmaceuticals ISGIT. 2020 Jan 18. ClinicalTrials.gov: A Frontline Therapy Trial in Participants With Advanced Classical Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01712490	Population
112	Millennium Pharmaceuticals IT. 2016 Sep 7. ClinicalTrials.gov: Phase 1 Study of MLN0264 in Adult Patients With Advanced Gastrointestinal Malignancies Expressing Guanylyl Cyclase C. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01577758	Population
113	Millennium Pharmaceuticals IT. 2017 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: MLN0264 in Previously Treated Asian Participants With Advanced Gastrointestinal Carcinoma or Metastatic or Recurrent Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Expressing Guanylyl Cyclase C. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02391038	Population
114	Millennium Pharmaceuticals IT. 2017 Mai 5. ClinicalTrials.gov: A Study of Brentuximab Vedotin in Participants With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01990534	Population
115	Millennium Pharmaceuticals IT. 2017 Mai 15. ClinicalTrials.gov: A Study of MLN0264 in Participants With Cancer of the Stomach or Gastroesophageal Junction. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02202759	Population
116	Millennium Pharmaceuticals IT. 2017 Mai 15. ClinicalTrials.gov: A Study of MLN0264 in Patients With Pancreatic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02202785	Population
117	Millennium Pharmaceuticals IT. 2018 Nov 20. ClinicalTrials.gov: Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Pediatric Participants With Relapsed or	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
	Refractory (r/r) Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma or Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01492088	
118	Millennium Pharmaceuticals IT. 2019 Nov 12. ClinicalTrials.gov: Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01909934	Population
119	Millennium Pharmaceuticals IT. 2020 Feb 5. ClinicalTrials.gov: A Study of Brentuximab Vedotin + Adriamycin, Vinblastine, and Dacarbazine in Pediatric Participants With Advanced Stage Newly Diagnosed Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02979522	Population
120	Mitchell Cairo New York Medical College. 2020 Feb 27. ClinicalTrials.gov: Brentuximab for Newly Diagnosed Hodgkin Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02398240	Population
121	Multinational Center for Quality of Life Research R. 2019 Okt 28. ClinicalTrials.gov: Patient-reported and Clinical Outcomes in Adults With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma Receiving Brentuximab Vedotin. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03440788	Population
122	Nabil Adra Indiana University. 2019 Dez 10. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin in Relapsed/Refractory Germ Cell Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02689219	Population
123	National Cancer Institute (NCI). 2014 Jun 2. ClinicalTrials.gov: SGN-30 and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Anaplastic Large Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00365274	Studientyp
124	National Cancer Institute (NCI). 2015 Feb 23. ClinicalTrials.gov: SGN-30 and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00337194	Population
125	National Cancer Institute (NCI). 2015 Nov 9. ClinicalTrials.gov: Temsirolimus and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01902160	Population
126	National Cancer Institute (NCI). 2018 Mrz 14. ClinicalTrials.gov: Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide, and SGN-30 in Treating Young Patients With Recurrent Anaplastic Large Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00354107	Population
127	National Cancer Institute (NCI). 2018 Jul 18. ClinicalTrials.gov: Glematumumab Vedotin, Nivolumab, and Ipilimumab in Treating Patients With Advanced Metastatic Solid Tumors That Cannot Be Removed by Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03326258	Population
128	National Cancer Institute (NCI). 2018 Okt 15. ClinicalTrials.gov: Glematumumab Vedotin in Treating Patients With Recurrent or Refractory Osteosarcoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02487979	Population
129	National Cancer Institute (NCI). 2018 Okt 17. ClinicalTrials.gov: Glematumumab Vedotin in Treating Patients With Metastatic or Locally Recurrent Uveal Melanoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02363283	Population
130	National Cancer Institute (NCI). 2020 Mrz 11. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin and Gemcitabine Hydrochloride in Treating Younger	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
	Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01780662	
131	National Cancer Institute (NCI). 2020 Apr 14. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin and Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01896999	Population
132	National Cancer Institute (NCI). 2020 Apr 15. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin and Combination Chemotherapy in Treating Children and Young Adults With Stage IIB or Stage IIIB-IVB Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02166463	Population
133	National Cancer Institute (NCI). 2020 Apr 15. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Stage II-IV HIV-Associated Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01771107	Population
134	National Cancer Institute (NCI). 2020 Apr 15. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin or Crizotinib and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Stage II-IV Anaplastic Large Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01979536	Intervention
135	National Cancer Institute (NCI). 2020 Apr 15. ClinicalTrials.gov: Immunotherapy (Nivolumab or Brentuximab Vedotin) Plus Combination Chemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Stage III-IV Classic Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03907488	Population
136	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2020 Mrz 30. ClinicalTrials.gov: T Cells Expressing a Fully-Human Anti-CD30 Chimeric Antigen Receptor for Treating CD30-Expressing Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03049449	Studientyp
137	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Immune Tolerance Network (ITN) Seattle Genetics I. 2019 Nov 8. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin for Systemic Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03222492	Population
138	New York Medical College St.Baldrick's Foundation. 2019 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Immunotherapy Following Reduced Intensity Conditioning and Allogeneic Stem Cell Transplant for Poor Risk CD30+ Hodgkin Lymphoma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02098512	Population
139	New York Medical College University of Alabama at Birmingham. 2020 Feb 28. ClinicalTrials.gov: Chemoimmunotherapy and Allogeneic Stem Cell Transplant for NK T-cell Leukemia/Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03719105	Population
140	Nordic Lymphoma Group Roche Pharma AG. 2020 Apr 3. ClinicalTrials.gov: A Randomized, Multicenter, Phase III Trial Comparing Treatment With R-mini-CHOP With R-mini-CHP + Polatuzumab Vedotin in Patients With Diffuse Large Cell B Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04332822	Population
141	Northwestern University Robert H.Lurie Cancer Center Seattle Genetics I. 2020 Feb 17. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin and Combination Chemotherapy in Treating Older Patients With Previously Untreated Stage II-IV Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01476410	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
142	Northwestern University Seattle Genetics I. 2020 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin + Rituximab as Frontline Therapy for Pts w/ CD30+ and/or EBV+ Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01805037	Studientyp
143	Owen A OMDPDCU. 2019 Mai 14. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin and Bendamustine for the Treatment of Hodgkin Lymphoma and Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01657331	Intervention
144	Patrick Reagan Seattle Genetics IUoR. 2019 Jul 5. ClinicalTrials.gov: A Study of Brentuximab Vedotin, Rituximab, and Dose Attenuated CHP in Elderly Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02734771	Population
145	Peter MacCallum Cancer Centre A. 2017 Okt 10. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin and Lenalidomide in Patients With Relapsed/ Refractory T-cell Lymphoma or Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03302728	Population
146	PrECOG LCT. 2019 Jul 16. ClinicalTrials.gov: Study of Glembatumumab Vedotin in gpNMB-Expressing, Advanced or Metastatic SCC of the Lung. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02713828	Population
147	Samsung Medical Center. 2020 Mrz 19. ClinicalTrials.gov: Registry of Brentuximab Vedotin Patients With R/R Anaplastic Large Cell Lymphoma or Classical HL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03766516	Population
148	Samsung Medical Center Millennium Pharmaceuticals I. 2018 Sep 6. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin for Relapsed/Refractory CD30-positive Non-Hodgkin Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02280785	Population
149	Seattle Genetics I. 2011 Okt 12. ClinicalTrials.gov: A Safety/Efficacy Study of SGN-30 (Antibody) in Patients With Refractory or Recurrent CD30+ Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00051597	Population
150	Seattle Genetics I. 2014 Dez 18. ClinicalTrials.gov: A Phase I Dose Escalation Study of SGN-35 Alone and in Combination With Gemcitabine for CD30-Positive Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00649584	Studientyp
151	Seattle Genetics I. 2014 Dez 18. ClinicalTrials.gov: Phase I Open-Label Dose Finding Study of SGN-35 for CD30 Positive Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00430846	Studientyp
152	Seattle Genetics I. 2014 Dez 18. ClinicalTrials.gov: Study of SGN-30 (Antibody) in Patients With Refractory or Recurrent Anaplastic Large Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00079755	Population
153	Seattle Genetics I. 2014 Dez 18. ClinicalTrials.gov: Study of SGN-30 (Anti-CD30 mAb) in Patients With Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00099255	Studientyp
154	Seattle Genetics I. 2016 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin in Patients With CD30-positive Nonlymphomatous Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01461538	Studientyp
155	Seattle Genetics I. 2016 Nov 28. ClinicalTrials.gov: A Study of Brentuximab Vedotin in Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01421667	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
156	Seattle Genetics I. 2018 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Dose Ranging Study of Brentuximab Vedotin in Adults With Lupus. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02533570	Population
157	Seattle Genetics I. 2018 Jun 21. ClinicalTrials.gov: Study of Brentuximab Vedotin Combined With RCHOP or RCHP in Front-line Treatment of Patients With Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01925612	Population
158	Seattle Genetics I. 2018 Okt 16. ClinicalTrials.gov: Study of Rituximab and Bendamustine With or Without Brentuximab Vedotin for CD30 Positive Diffuse Large B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02594163	Population
159	Seattle Genetics I. 2019 Feb 12. ClinicalTrials.gov: Study of Brentuximab Vedotin Combined With Bendamustine in Patients With Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01874054	Population
160	Seattle Genetics I. 2020 Feb 27. ClinicalTrials.gov: A Study of Ladiratumumab Vedotin in Advanced Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04032704	Intervention
161	Seattle Genetics I. 2020 Feb 27. ClinicalTrials.gov: A Study of Retreatment With Brentuximab Vedotin in Subjects With Classic Hodgkin Lymphoma or CD30-expressing Peripheral T Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03947255	Population
162	Seattle Genetics I. 2020 Apr 6. ClinicalTrials.gov: A Safety Study of SGN-LIV1A in Breast Cancer Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01969643	Population
163	Seattle Genetics IAI. 2013 Aug 27. ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Dose Escalation Trial of ASG-5ME in Pancreatic or Gastric Adenocarcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01166490	Population
164	Seattle Genetics IBS. 2019 Okt 15. ClinicalTrials.gov: A Study of Brentuximab Vedotin Combined With Nivolumab for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02572167	Population
165	Seattle Genetics IBS. 2020 Apr 2. ClinicalTrials.gov: A Study of Brentuximab Vedotin With Hodgkin Lymphoma (HL) and CD30-expressing Peripheral T-cell Lymphoma (PTCL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01716806	Population
166	Seattle Genetics IBS. 2020 Apr 7. ClinicalTrials.gov: Clinical Trial of Brentuximab Vedotin in Classical Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03646123	Population
167	Seattle Genetics IG. 2020 Feb 27. ClinicalTrials.gov: A Study of Tisotumab Vedotin for Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer With a Safety Run-in of a Dose-Dense Regimen (innovaTV 208). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03657043	Population
168	Seattle Genetics IG. 2020 Feb 27. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Tisotumab Vedotin for Patients With Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03485209	Intervention
169	Seattle Genetics IMPI. 2014 Dez 12. ClinicalTrials.gov: Cardiac Safety Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01026233	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
170	Seattle Genetics IMPI. 2014 Dez 18. ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Study of Brentuximab Vedotin Combined With Multi-Agent Chemotherapy for Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01060904	Population
171	Seattle Genetics IMPI. 2014 Dez 18. ClinicalTrials.gov: Clinical Pharmacology Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01026415	Studientyp
172	Seattle Genetics IMPI. 2017 Feb 2. ClinicalTrials.gov: A Brentuximab Vedotin Trial for Patients Who Have Previously Participated in a Brentuximab Vedotin Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00947856	Population
173	Seattle Genetics IMPI. 2017 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: A Pivotal Open-Label Trial of Brentuximab Vedotin for Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00848926	Population
174	Seattle Genetics IMPI. 2017 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Open Label Trial of Brentuximab Vedotin (SGN-35) for Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00866047	Studientyp
175	Seattle Genetics IMPI. 2017 Jun 28. ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Study of Brentuximab Vedotin Given Sequentially and Combined With Multi-Agent Chemotherapy for CD30-Positive Mature T-Cell and NK-Cell Neoplasms. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01309789	Studientyp
176	Seattle Genetics IMPI. 2019 Sep 19. ClinicalTrials.gov: A Treatment-Option Protocol to Provide Brentuximab Vedotin to Eligible Patients Completing Studies SGN35-005 or C25001. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01196208	Publikationstyp
177	Seattle Genetics IMPI. 2019 Okt 15. ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients at High Risk of Residual Hodgkin Lymphoma Following Stem Cell Transplant (The AETHERA Trial). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01100502	Population
178	Seattle Genetics IMS&DC. 2020 Apr 3. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of SGN-LIV1A Plus Pembrolizumab for Patients With Locally-Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03310957	Population
179	Seoul National University Hospital Seoul National University Bundang Hospital SMG-SNU Boramae Medical Center. 2019 Nov 4. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory EBV-and CD30-positive Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02388490	Population
180	Siddhartha Ganguly Seattle Genetics IUoKMC. 2020 Apr 6. ClinicalTrials.gov: Study of Brentuximab Vedotin as Therapy After Autologous Stem Cell Transplant in Cluster of Differentiation Antigen 30 (CD30) Positive Peripheral TCell Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04334174	Population
181	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins Genentech I. 2018 Okt 17. ClinicalTrials.gov: Study of Rituximab and Brentuximab Vedotin for Relapsed Classical Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01900496	Population
182	Southwest Oncology Group. 2019 Jun 21. ClinicalTrials.gov: Lung-MAP S1400K: c-MET Positive. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03574753	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
183	St.Jude Children's Research Hospital Seattle Genetics I. 2020 Jan 31. ClinicalTrials.gov: Adcetris (Brentuximab Vedotin), Combination Chemotherapy, and Radiation Therapy in Treating Younger Patients With Stage IIB, IIIB and IV Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01920932	Population
184	St.Jude Children's Research Hospital Teva Pharmaceuticals USA Seattle Genetics I. 2020 Jan 30. ClinicalTrials.gov: Pediatric Classical Hodgkin Lymphoma Consortium Study: cHOD17. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03755804	Population
185	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland. 2017 Nov 29. ClinicalTrials.gov: Phase I-II Study in CD30 Positive Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients Refractory to First Line Chemotherapy or in First Relapse. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03356054	Population
186	Takeda. 2017 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: A Retrospective Study of Clinical, Phenotypic and Genetic Factors of Peripheral T-Cell Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02788916	Studientyp
187	Takeda. 2018 Nov 2. ClinicalTrials.gov: Drug Use Surveillance for Brentuximab Vedotin Intravenous Infusion 'Untreated CD30-Positive Hodgkin's Lymphoma'. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03729609	Population
188	Takeda. 2019 Mai 21. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin (Recombinant) for IV Infusion - Special Drug Use Surveillance (All-case Surveillance) 'Relapsed or Refractory CD30+ Hodgkin's Lymphoma or Anaplastic Large Cell Lymphoma'. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02139592	Population
189	Takeda. 2020 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Special Drug Use Surveillance for Brentuximab Vedotin Intravenous Infusion 'Relapsed or Refractory CD30-positive Peripheral T Cell Lymphoma or Pediatric Hodgkin Lymphoma'. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04213209	Population
190	Takeda. 2020 Feb 24. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin in Chinese Participants With Relapsed/Refractory CD30-Positive Hodgkin Lymphoma (HL) or Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma (sALCL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02939014	Studientyp
191	Takeda. 2020 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: A Study to Describe Treatment Patterns and Disease Control in Participants With cHL and sALCL in Routine Clinical Practice in the Russian Federation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03942263	Studientyp
192	TG Therapeutics I. 2019 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Novel PI3K Delta Inhibitor TGR-1202, in Combination With Brentuximab Vedotin for Hodgkin's Lymphoma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02164006	Population
193	The Lymphoma Academic Research Organisation. 2019 Jun 20. ClinicalTrials.gov: Study of Brentuximab Vedotin in Patients With R/R PTCL Treated With Gemcitabine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03496779	Population
194	The Lymphoma Academic Research Organisation. 2020 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin as Consolidation Treatment in Patients With Stage I/II HL and PET Positivity After 2 Cycles of ABVD. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02298283	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
195	The Lymphoma Academic Research Organisation. 2020 Mrz 16. ClinicalTrials.gov: A Pilot Trial of AVD and Brentuximab Vedotin (SGN-35) in the Treatment of Stage III-IV HIV-associated Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02298257	Population
196	The Lymphoma Academic Research Organisation Millennium Pharmaceuticals I. 2020 Jan 7. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin in Refractory/Relapsed Hodgkin Lymphoma Treated by ICE. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02686346	Population
197	The Lymphoma Academic Research Organisation Millennium Pharmaceuticals I. 2020 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin Associated With Chemotherapy in Untreated Patients With Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02292979	Population
198	The Thai Lymphoma Study Group Takeda. 2019 Apr 26. ClinicalTrials.gov: B-MAD Chemotherapy in Newly-diagnosed Extranodal NK/ T-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03246750	Population
199	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center Seattle Genetics I. 2019 Nov 20. ClinicalTrials.gov: BV-CHEP Chemotherapy for Adult T-cell Leukemia or Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03264131	Studientyp
200	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center Seattle Genetics I. 2020 Feb 7. ClinicalTrials.gov: Induction Chemo w/ABVD Followed by Brentuximab Vedotin Consolidation in Newly Diagnosed, Non-Bulky Stage I/II Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01578967	Population
201	University Hospital C. 2018 Mai 30. ClinicalTrials.gov: BV After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03540849	Population
202	University Hospital Inselspital BMMC. 2019 Sep 20. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin and BeEAM High-dose Chemotherapy in Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03187210	Intervention
203	University of Arizona. 2017 Mai 19. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin, Bendamustine, and Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02623920	Population
204	University of Birmingham Leukaemia Lymphoma Research Millennium Pharmaceuticals I. 2018 Mai 11. ClinicalTrials.gov: A Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Hodgkin Lymphoma Unsuitable for Chemotherapy Due to Age, Frailty or Co-morbidity. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02567851	Population
205	University of Cologne. 2018 Okt 29. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin or B-CAP in the Treatment of Older Patients With Newly Diagnosed Classical Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02191930	Population
206	University of Cologne. 2018 Okt 29. ClinicalTrials.gov: Targeted BEACOPP Variants in Patients With Newly Diagnosed Advanced Classical Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01569204	Population
207	University of Cologne. 2019 Jul 5. ClinicalTrials.gov: Consolidation Therapy With Brentuximab Vedotin After Allogeneic Stem Cell Transplantation for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03652441	Population

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

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
208	University of Cologne. 2019 Nov 8. ClinicalTrials.gov: HD21 for Advanced Stages. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02661503	Population
209	University of Modena and Reggio Emilia Millennium Pharmaceuticals I. 2014 Okt 27. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin Followed by ABVD in Patients With Previously Untreated Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275598	Population
210	University of Virginia Celldex Therapeutics. 2018 Jun 1. ClinicalTrials.gov: Pilot Study of Glematumumab Vedotin Following Doxorubicin and Cytoxan as Neo-adjuvant Therapy in Gp-NMB-expressing High Risk Triple Negative Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03473691	Population
211	University of Washington National Cancer Institute (NCI). 2019 Okt 10. ClinicalTrials.gov: Ceritinib With Brentuximab Vedotin in Treating Patients With ALK-Positive Anaplastic Large Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02729961	Studientyp
212	University of Washington National Cancer Institute (NCI). 2019 Okt 14. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin With or Without Nivolumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory CD30+ Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01703949	Studientyp
213	University of Washington National Cancer Institute (NCI) Genentech I. 2020 Mrz 17. ClinicalTrials.gov: Polatuzumab Vedotin and Combination Chemotherapy for the Treatment of Untreated Aggressive Large B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04231877	Studientyp
214	University of Washington National Cancer Institute (NCI) Seattle Genetics I. 2020 Apr 1. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin, Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02227199	Population
215	Virginia Commonwealth University Seattle Genetics I. 2019 Aug 30. ClinicalTrials.gov: TSEB and Brentuximab for Treatment of Mycosis Fungoides & Sezary Syndrome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02822586	Population
216	Washington University School of Medicine Celgene Seattle Genetics I. 2020 Mrz 9. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin and Lenalidomide for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02086604	Population
217	Washington University School of Medicine Seattle Genetics I. 2019 Apr 16. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin Prevention of (GVHD) After Unrelated Allogeneic Stem Cell Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01700751	Population
218	Western Regional Medical Center. 2017 Jun 27. ClinicalTrials.gov: Study of Pembrolizumab With Chemotherapy in Patients With Advanced Lymphoma (PembroHeme). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02408042	Population
219	Youn Kim Seattle Genetics ISU. 2017 Apr 5. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With Mycosis Fungoides With Variable CD30 Expression Level. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01396070	Intervention
EU Clinical Trials Register		
220	AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG. 2019 Jan 29. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 2, Open-Label Safety and Efficacy Study of Telisotuzumab Vedotin (ABBV-399) in Subjects with Previously Treated c-	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
	Met+ Non-Small Cell Lung Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001772-38	
221	Acedemic Medical Center. 2014 Jan 30. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase I/II feasibility study combining Brentuximab Vedotin (Adcetris) with second line salvage chemotherapy (DHAP) in Hodgkin lymphoma patients refractory to first line chemotherapy or in first rel... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003097-45	Population
222	ADC Therapeutics SA. 2019 Dez 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Open-Label, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Camidanlumab Tesirine (ADCT-301) in Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002556-32	Population
223	Affimed GmbH. 2019 Sep 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II Open-label Multicenter Study to Assess the Efficacy and Safety of AFM13 in Patients with Relapsed or Refractory CD30-positive Peripheral T-cell Lymphoma or Transformed Mycosis Fungoides ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001003-20	Population
224	AGMT gemeinnützige GmbH. 2015 Mrz 30. ClinicalTrialsRegister.eu: A ÖÇ£window of opportunityÖÇØ trial with Brentuximab Vedotin and Imatinib in patients with relapsed or refractory ALK+ anaplastic large cell lymphoma or patients ineligible for chemotherapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003505-26	Population
225	Astellas Pharma Global Development IA. 2019 Mai 27. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, Randomized Phase 3 Study to Evaluate Enfortumab Vedotin vs Chemotherapy in Subjects with Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (EV-301). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003344-21	Population
226	Astex Pharmaceuticals I. 2018 Feb 5. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 1-2 Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Activity of ASTX660 in Subjects with Advanced Solid Tumors and Lymphomas. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005039-34	Population
227	AZIENDA OSPEDALIERA POLICLINICO DI MODENA. 2012 Nov 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A pilot phase II study to assess the efficacy of Brentuximab Vedotin administered sequentially with ABVD chemotherapy in patients with untreated Hodgkin Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002012-46	Population
228	BeiGene LcoBUI. 2018 Jun 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Open-Label Study of BGB-A317 in Patients with Relapsed or Refractory Mature T- and NK-cell Neoplasms. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003700-44	Population
229	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2014 Jul 11. ClinicalTrialsRegister.eu: Non-Comparative, Multi-Cohort, Single Arm, Open-Label, Phase 2 Study of Nivolumab (BMS-936558) in classical Hodgkin Lymphoma (cHL) Subjects.	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001509-42	
230	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2016 Apr 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase I/ II Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of Nivolumab in Combination with Brentuximab Vedotin in Subjects with Relapsed Refractory Non Hodgkin Lymphomas with CD30 Expression. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003286-28	Population
231	Bristol-Myers Squibb International Corporation. . ClinicalTrialsRegister.eu: Risk-based, response-adapted, Phase II open-label trial of nivolumab + brentuximab vedotin (N + Bv) for children, adolescents, and young adults with relapsed/refractory (R/R) CD30 + classic Hodgkin... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002347-41	Population
232	Celldex Therapeutics I. 2016 Jan 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Multicenter Pivotal Study of CDX-011 (CR011-vcMMAE) in Patients with Metastatic, GPNMB Over-Expressing, Triple-Negative Breast Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003693-33	Population
233	Cellestia Biotech AG. 2017 Aug 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase I/IIA, Multi-Centre, Open-Label, Dose-Escalation Study with Expansion Arms to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Efficacy of CB-103 Administered Orally in Adu... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001491-35	Studientyp
234	CHU CAEN. 2017 Dez 18. ClinicalTrialsRegister.eu: Maintenance Brentuximab Vedotin (Bv) Following Allogeneic Stem Cell Transplantation for Hodgkin Lymphoma Patient: A Prospective, Multicenter, Phase II Study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002444-32	Population
235	European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). 2019 Mrz 12. ClinicalTrialsRegister.eu: Very early FDG-PET-response adapted targeted therapy for advanced Hodgkin lymphoma: a single-arm phase II study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000498-35	Population
236	F.Hoffman-La Roche Ltd.. 2018 Mai 1. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED UMBRELLA STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE IMMUNOTHERAPY-BASED TREATMENT COMBINATIONS IN PATIENTS WITH METASTATIC TRIPLE-NEGATI... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002038-21	Population
237	F.Hoffmann-La Roche Ltd. 2018 Aug 31. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL COMPARING THE EFFICACY AND SAFETY OF POLATUZUMAB VEDOTIN IN COMBINATION WITH RITUXIMAB AND CHP (R-CHP) VERSUS RITUXIMAB ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002023-21	Population
238	F.Hoffmann-La Roche Ltd. 2019 Feb 26. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED,	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
	CONTROLLED STUDY INVESTIGATING THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS, AND EFFICACY OF MOSUNETUZUMAB (BTCT4465A) IN COMBINATION WITH CHOP OR ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001039-29	
239	F.Hoffmann-La Roche Ltd. 2019 Jul 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED UMBRELLA STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE IMMUNOTHERAPY-BASED TREATMENT COMBINATIONS IN CISPLATIN-INELIGIBLE PATIENTS WITH LOC... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004634-28	Population
240	F.Hoffmann-La Roche Ltd. 2020 Feb 21. ClinicalTrialsRegister.eu: AN OPEN-LABEL, RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE Ib/II TRIAL EVALUATING THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS, AND EFFICACY OF MOSUNETUZUMAB (BTCT4465A) IN COMBINATION WITH POLATUZUMAB VEDOTIN IN... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001141-13	Population
241	F.Hoffmann-La Roche Ltd.. 2015 Okt 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase Ib/II study evaluating the safety, tolerability and anti-tumor activity of polatuzumab vedotin in combination with rituximab (R) or obinutuzumab (G) plus bendamustine (B) in relapsed or ref... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001361-28	Intervention
242	F.Hoffmann-La Roche Ltd.. 2016 Feb 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE Ib/II STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF OBINUTUZUMAB IN COMBINATION WITH POLATUZUMAB VEDOTIN AND LENALIDOMIDE IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY FOLLICULAR OR DIFFUSE LARGE B... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001999-22	Population
243	F.Hoffmann-La Roche Ltd.. 2016 Aug 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase Ib/II study evaluating the safety and efficacy of obinutuzumab in combination with atezolizumab plus polatuzumab vedotin in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma and ritu... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004845-25	Population
244	Fondazione Italiana Linfomi ONLUS. 2013 Jul 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II study of SGN-35 (brentuximab vedotin) of patients with relapsed or refractory Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMLBCL). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000735-27	Population
245	Fondazione Italiana Linfomi ONLUS. 2014 Jul 14. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II study of Brentuximab Vedotin (BV) in the treatment of elderly Hodgkin lymphoma (HL) patients at first relapse or with primary refractory disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004109-24	Population
246	Fondazione Italiana Linfomi ONLUS. 2014 Sep 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A pilot phase II study with BRENTUXIMAB VEDOTIN as pre-ASCT induction therapy in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma patients non responding to IGEV salvage	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
	treatment. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003934-33	
247	Fondazione Italiana Linfomi ONLUS. 2015 Sep 15. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II study on the role of brentuximab vedotin as single agent in the treatment of relapsed/refractory CD30 positive peripheral T cell lymphoma (PTCL) patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003946-17	Population
248	Fondazione Michelangelo - Avanzamento dello studio e cura dei tumori. 2013 Mai 4. ClinicalTrialsRegister.eu: Brentuximab vedotin (SGN-35) as salvage therapy for males with advanced and platinum-resistant germ-cell tumors. An open label, single group, Phase 2 trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004508-36	Population
249	GELTAMO (Grupo Cooperativo España) de Linfoma/Trasplante Autólogo de Médula Ósea). 2014 Aug 18. ClinicalTrialsRegister.eu: PHASE I-II CLINICAL TRIAL FOR THE EVALUATION OF THE ROLE OF BRENTUXIMAB VEDOTIN PLUS ETOPOSIDE, SOLUMODERIN, HIGH DOSE ARA-C AND CIS-PLATIN IN THE TRANSPLANT AND POST-TRANSPLANT MANAGEMENT FOR PATI... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000835-17	Population
250	GELTAMO (Grupo España) de Linfomas y trasplante autólogo de médula ósea). 2018 Apr 5. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase Ib/II Trial of Combined SGN-35 (Brentuximab Vedotin) Therapy with cyclophosphamide, procarbazine, prednisone, etoposide and mitoxantrone (BrEPEM) for Older Patients with Untreated Hodgkin Ly... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003689-28	Population
251	Genentech I. 2013 Apr 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, open-label, multicenter, phase II trial evaluating the safety and activity of pinatuzumab vedotin (DCDT2980S) in combination with rituximab or polatuzumab vedotin (DCDS4501A) in combi... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004377-84	Population
252	Genmab A/S. 2016 Sep 30. ClinicalTrialsRegister.eu: Dose-escalating and cohort expansion safety trial of tissue factor specific antibody drug conjugate tisotumab vedotin (HuMax τ -TF-ADC) in patients with locally advanced and/or metastatic solid tumor... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001120-29	Intervention
253	Genmab A/S. 2017 Mrz 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A multi-center, open-label trial investigating the efficacy and safety of continued treatment with tisotumab vedotin in patients with solid tumors known to express tissue factor. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004743-37	Studientyp
254	Genmab A/S. 2018 Mrz 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A single arm, multicenter, international trial of tisotumab vedotin (HuMax τ -TF-ADC) in previously treated, recurrent or metastatic cervical cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003413-25	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
255	Genmab A/S. 2019 Feb 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1b/2 Open-Label Trial of Tisotumab Vedotin (HuMax γ -TF-ADC) Monotherapy and in Combination with Other Agents in Subjects with Recurrent or Stage IVB Cervical Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004758-40	Population
256	Gustave Roussy. 2018 Aug 2. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II trial of nivolumab for pediatric and adult relapsing/refractory ALK+ anaplastic large cell lymphoma, for evaluation of response in patients with progressive disease (Cohort 1) or as consol... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001447-31	Population
257	HOVON Foundation. 2017 Apr 14. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase I-II study combining Brentuximab Vedotin with second line salvage chemotherapy (R-DHAP) in CD30 positive diffuse large B-cell lymphoma patients refractory to first line chemotherapy or in fir... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001211-21	Population
258	Institut de Recerca H.de la Santa Creu i Sant Pau. 2020 Mrz 3. ClinicalTrialsRegister.eu: Immunotherapy with differential, adult, autologous, peripheral blood cells, expanded and transduced (genetically modified) using a lentiviral vector to express a chimeric receptor with anti-CD30 sp... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001263-70	Studientyp
259	Institut des maladies gastro-intestinales - Imagine. 2016 Nov 22. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 2 study of Brentuximab Vedotin associated with CHP followed by consolidation with high-dose therapy / autologous stem-cell transplantation as frontline treatment of patients with enteropathy... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002782-57	Population
260	LYSARC. 2014 Aug 29. ClinicalTrialsRegister.eu: BRENTUXIMAB VEDOTIN ASSOCIATED WITH CHEMOTHERAPY IN UNTREATED PATIENTS WITH STAGE I/II UNFAVOURABLE HODGKIN LYMPHOMA - A RANDOMIZED PHASE II LYSA-FIL-EORTC INTERGROUP STUDY. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000182-37	Population
261	LYSARC. 2016 Jan 11. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase I/II feasibility study of Brentuximab Vedotin in refractory / relapsed Hodgkin lymphoma patients who are treated by chemotherapy (ICE) in second line and eligible for autologous transplantation. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002722-13	Population
262	LYSARC. 2017 Mai 30. ClinicalTrialsRegister.eu: Brentuximab vedotin as consolidation treatment in patients with stage I/II Hodgkin's lymphoma and FDG-PET positivity after 2 cycles of ABVD. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000734-35	Population
263	LYSARC. 2018 Mai 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II study of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma treated with gemcitabine followed by brentuximab vedotin maintenance. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000409-19	Population
264	Medical University of Graz. 2015 Mai 4. ClinicalTrialsRegister.eu: Molecular-biological tumor profiling for drug treatment selection in patients	Studientyp

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
	with advanced and refractory carcinoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005341-44	
265	Merck Sharp & Dohme Corp. asoM&CI. 2015 Jun 2. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II clinical trial of MK-3475 (pembrolizumab) in subjects with relapsed or refractory (R/R) classical Hodgkin Lymphoma (cHL). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004482-24	Population
266	Merck Sharp & Dohme Corp. asoM&CI. 2016 Jun 1. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III, Randomized, Open-label, Clinical Trial to Compare Pembrolizumab with Brentuximab Vedotin in Subjects with Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005053-12	Population
267	Millennium Pharmaceuticals I. 2012 Apr 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/2 Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma or Hodgkin Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001240-29	Population
268	Millennium Pharmaceuticals I. 2012 Nov 6. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of brentuximab vedotin (SGN-35) Versus Physician's Choice (Methotrexate or Bexarotene) in Patients With CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024215-14	Population
269	Millennium Pharmaceuticals I. 2013 Feb 9. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Open-label, Phase 3 Trial of A+AVD Versus ABVD as Frontline Therapy in Patients With Advanced Classical Hodgkin Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005450-60	Population
270	Millennium Pharmaceuticals I. 2013 Jul 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 4, Open-Label, Single-Arm Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004128-39	Population
271	Millennium Pharmaceuticals I. 2013 Okt 2. ClinicalTrialsRegister.eu: A Single-arm Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma Who Are Not Suitable for Stem Cell Transplantation or Multiagent Chemotherapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000232-10	Population
272	Millennium Pharmaceuticals Inc.. 2017 Jan 30. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label Study of Brentuximab Vedotin+Adriamycin, Vinblastine, and Dacarbazine in Pediatric Patients With Advanced Stage Newly Diagnosed Hodgkin Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004112-38	Population
273	Novartis Farmac S.p.A. 2013 Jul 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A single-arm, open label, multi-center phase II study investigating oral everolimus tablets with dose titration in pediatric patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000256-18	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
274	Roche Farma S.A.U.que realiza el ensayo en España y que actúa como representante F.Hoffmann-La Roche Ltd. 2019 Dez 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF POLATUZUMAB VEDOTIN IN COMBINATION WITH RITUXIMAB PLUS GEMCITABINE PLUS OXALIPLATIN (R-GEMOX) VERSUS R-G... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003727-10	Population
275	Sanofi-aventis recherche & developpement. 2019 Jan 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/2 open-label, multi-center, safety, preliminary efficacy and pharmacokinetic (PK) study of isatuximab in combination with other anti-cancer therapies in participants with lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002442-37	Studientyp
276	Seattle Genetics I. 2009 Mrz 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma (ALCL). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006035-12	Studientyp
277	Seattle Genetics I. 2009 Mai 14. ClinicalTrialsRegister.eu: A pivotal study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory Hodgkin Lymphoma (HL). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006034-10	Population
278	Seattle Genetics I. 2010 Mai 27. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study of SGN-35 (brentuximab vedotin) and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC in the treatment of patients at high risk of resid... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016947-20	Population
279	Seattle Genetics I. 2010 Jul 6. ClinicalTrialsRegister.eu: Treatment with SGN-35 in patients with CD30-positive hematologic malignancies who have previously participated in an SGN-35 study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019932-11	Population
280	Seattle Genetics I. 2010 Nov 9. ClinicalTrialsRegister.eu: An open-label, phase 2/3, treatment-option protocol of brentuximab vedotin in patients with progression of Hodgkin lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020363-21	Publikationstyp
281	Seattle Genetics I. 2016 Apr 5. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase 2 study of brentuximab vedotin in combination with standard of care treatment (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone [RCHOP]) or RCHP (rituximab, cyclophosph... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004741-54	Population
282	Seattle Genetics I. 2016 Jun 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A RANDOMIZED, OPEN LABEL, PHASE 2 STUDY OF RITUXIMAB AND BENDAMUSTINE WITH OR WITHOUT BRENTUXIMAB VEDOTIN FOR RELAPSED OR REFRACTORY CD30-POSITIVE DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001671-51	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
283	Seattle Genetics I. 2018 Jun 6. ClinicalTrialsRegister.eu: Single Arm, Open Label Phase 1b/2 Study of SGN-LIV1A in Combination with Pembrolizumab for First-Line Treatment of Patients with Unresectable Locally-Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast C... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002289-35	Population
284	Seattle Genetics I. 2019 Apr 16. ClinicalTrialsRegister.eu: Open Label Phase 2 Study of Tisotumab Vedotin for Locally Advanced or Metastatic Disease in Solid Tumors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005076-26	Intervention
285	Seattle Genetics I. 2019 Okt 25. ClinicalTrialsRegister.eu: Open Label Phase 2 Study of Tisotumab Vedotin for Patients with Platinum-Resistant Ovarian Cancer with a Safety Run-in of a Dose-Dense Regimen. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001219-22	Population
286	Seattle Genetics I. 2019 Nov 29. ClinicalTrialsRegister.eu: Open-Label Phase 2 Study of Ladiratuzumab Vedotin (LV) for Unresectable Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001946-17	Intervention
287	Seattle Genetics Inc.. 2018 Aug 29. ClinicalTrialsRegister.eu: A single-arm, open-label, multicenter study of enfortumab vedotin (ASG-22CE) for treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer who previously received immune checkpoin... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003479-78	Population
288	The Clatterbridge Cancer Centre NHS Foundation Trust. . ClinicalTrialsRegister.eu: A Polatuzumab Vedotin Containing Chemo-Immunotherapeutic Regimen in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma Unsuitable for Full Dose R-CHOP Therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000842-36	Population
289	University College London. 2018 Mrz 1. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II study of nivolumab monotherapy in patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma, fit for autologous stem cell transplant, who fail to reach complete metabolic remission after first ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002544-32	Population
290	University of Birmingham. 2013 Jun 18. ClinicalTrialsRegister.eu: BREVITY: A phase II study of brentuximab vedotin using a response adapted design in patients with Hodgkin lymphoma unsuitable for chemotherapy due to age, frailty or co-morbidity. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000214-11	Population
291	University of Cologne. 2012 Sep 25. ClinicalTrialsRegister.eu: Targeted BEACOPP variants in patients with newly diagnosed advanced classical Hodgkin Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005082-21	Population
292	University of Cologne. 2015 Apr 21. ClinicalTrialsRegister.eu: GHSG-AFM13 An open-label, randomized, multicenter phase II trial with AFM13 in patients with relapsed or refractory Hodgkin Lymphoma.	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004036-19	
293	University of Cologne. 2015 Mai 12. ClinicalTrialsRegister.eu: Brentuximab vedotin or B-CAP in the treatment of older patients with newly diagnosed classical Hodgkin Lymphoma ÖÇô a GHSG-NLG Intergroup Phase II trial ÖÇô. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003990-89	Population
294	University of Cologne. 2016 Mai 18. ClinicalTrialsRegister.eu: HD21 for advanced stages: Treatment optimization trial in the first-line treatment of advanced stage Hodgkin lymphoma; comparison of 4-6 cycles of escalated BEACOPP with 4-6 cycles of BrECADD. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005130-55	Population
295	University of Cologne. 2019 Jun 13. ClinicalTrialsRegister.eu: Consolidation Therapy with Brentuximab Vedotin after Allogeneic Stem Cell Transplantation for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000873-59	Population
296	Verastem I. 2020 Feb 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multi-Center, Phase 2, Open-label, Parallel Cohort Study of Efficacy and Safety of Duvelisib in Patients with Relapsed or Refractory Peripheral T-cell Lymphoma (PTCL). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001123-13	Population
International Clinical Trials Registry Platform (WHO)		
297	AbbVie. 2020 Mrz 16. WHO ICTRP: A Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics (PK), and Preliminary Efficacy of ABBV-399 in Subjects With Advanced Solid Tumors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02099058	Intervention
298	Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania. 2019 Sep 30. WHO ICTRP: Brentuximab Vedotin and Chemotherapy in CD30+ PMBL, Diffuse Large B-Cell, and Grey Zone Lymphoma Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01994850	Population
299	Academic and Community Cancer Research United. 2019 Jun 24. WHO ICTRP: Doxorubicin Hydrochloride, Vinblastine, Dacarbazine, Brentuximab Vedotin, and Nivolumab in Treating Patients With Stage I-II Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03233347	Population
300	Academic and Community Cancer Research United. 2019 Nov 25. WHO ICTRP: Nivolumab and Brentuximab Vedotin in Treating Older Patients With Untreated Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02758717	Population
301	Acedemic Medical Center. 2018 Aug 20. WHO ICTRP: Phase I/II feasibility study combining Brentuximab Vedotin (Adcetris) with second line salvage chemotherapy (DHAP) in Hodgkin lymphoma patients refractory to first line chemotherapy or in first relapse who are eligible for high dose treatment followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003097-45-NL	Population
302	AGMT gtG. 2018 Apr 30. WHO ICTRP: Study to evaluate the safety and tolerability of a concurrent therapy with Brentuximab Vedotin and Imatinib	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
	as a replacement of traditional chemotherapy in patients with anaplastic large cell lymphoma whose disease has recurred after treatment or where treatment has not responded. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003505-26-AT	
303	Anderson Cancer Center MD. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Phase I/II - Brentuximab/5-Azacytidine in Acute Myeloid Leukemia (AML). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02096042	Population
304	Anderson Cancer Center MD. 2018 Jan 22. WHO ICTRP: Brentuximab Vedotin in High-Risk CD30+ Lymphoma Post Allogeneic Stem Cell Transplantation (AlloSCT). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02169505	Population
305	Anderson Cancer Center MD. 2018 Jan 22. WHO ICTRP: Study of Brentuximab Vedotin Plus TAK228 for Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma, Anaplastic Large Cell Lymphoma and Other CD30+Peripheral T-Cell Lymphomas. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03205891	Intervention
306	Anderson Cancer Center MD. 2019 Aug 26. WHO ICTRP: SGN-35 in CD30-positive Lymphoproliferative Disorders (ALCL), Mycosis Fungoides (MF), and Extensive Lymphomatoid Papulosis (LyP). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01352520	Studientyp
307	Anderson Cancer Center MD. 2020 Jan 6. WHO ICTRP: Brentuximab Vedotin in Treating Patients With CD30+ Malignant Mesothelioma That Cannot Be Removed by Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03007030	Studientyp
308	Arbeitsgemeinschaft mT. 2019 Jan 21. WHO ICTRP: Brentuximab Vedotin and Imatinib in Patients With Relapsed or Refractory ALK+ ALCL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02462538	Population
309	Astellas Pharma Global Development I. 2020 Feb 1. WHO ICTRP: An Open-Label, Randomized Phase 3 Study to Evaluate Enfortumab Vedotin vs Chemotherapy in Subjects with Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (EV-301). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003344-21-BE	Population
310	Astellas Pharma Global Development I. 2020 Feb 3. WHO ICTRP: An Expanded Access Treatment Protocol of Enfortumab Vedotin in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04136808	Population
311	Astellas Pharma Global Development I. 2020 Feb 10. WHO ICTRP: A Study of Enfortumab Vedotin Alone or With Other Therapies for Treatment of Urothelial Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03288545	Population
312	Astellas Pharma Global Development I. 2020 Mrz 9. WHO ICTRP: A Study of Enfortumab Vedotin for Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03219333	Population
313	Astellas Pharma Global Development I. 2020 Mrz 11. WHO ICTRP: An Open-Label, Randomized Phase 3 Study to Evaluate Enfortumab Vedotin vs Chemotherapy in Subjects with Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (EV-301).	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003344-21-DE	
314	Astellas Pharma Global Development I. 2020 Mrz 11. WHO ICTRP: An Open-Label, Randomized Phase 3 Study to Evaluate Enfortumab Vedotin vs Chemotherapy in Subjects with Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (EV-301). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003344-21-AT	Population
315	Astellas Pharma Global Development I. 2020 Apr 20. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Enfortumab Vedotin Versus (vs) Chemotherapy in Subjects With Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (EV-301). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03474107	Population
316	Astellas Pharma Global Development I. 2020 Apr 27. WHO ICTRP: A Study of Escalating Doses of ASG-22CE Given as Monotherapy in Subjects With Metastatic Urothelial Cancer and Other Malignant Solid Tumors That Express Nectin-4. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02091999	Population
317	Astellas Pharma Global Development I. 2020 Apr 27. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Enfortumab Vedotin in Subjects With Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Malignant Solid Tumors (EV-202). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04225117	Population
318	Astellas Pharma Global Development I. 2020 Apr 27. WHO ICTRP: Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab, With or Without Chemotherapy, vs. Chemotherapy Alone in Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04223856	Population
319	Astellas Pharma Inc. 2020 Mrz 16. WHO ICTRP: A Study of Enfortumab Vedotin in Japanese Subjects With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03070990	Population
320	AZIENDA OSPEDALIERA POLICLINICO DI MODENA. 2014 Feb 10. WHO ICTRP: A pilot phase II study to assess the efficacy of Brentuximab Vedotin administered sequentially with ABVD chemotherapy in patients with untreated Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002012-46-IT	Population
321	Basem William MD. 2020 Mrz 16. WHO ICTRP: Brentuximab Vedotin and Lenalidomide in Treating Patients With Stage IB-IVB Relapsed or Refractory T-Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03409432	Population
322	Bristol-Myers S. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: A Study of Nivolumab Plus Brentuximab Vedotin Versus Brentuximab Vedotin Alone in Patients With Advanced Stage Classical Hodgkin Lymphoma, Who Are Relapsed/Refractory or Who Are Not Eligible for Autologous Stem Cell Transplant., http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03138499	Population
323	Bristol-Myers S. 2020 Feb 3. WHO ICTRP: A Study of Nivolumab Plus Brentuximab Vedotin in Patients Between 5 and 30 Years Old, With Hodgkin's Lymphoma (cHL), Relapsed or Refractory From First Line Treatment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02927769	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
324	Bristol-Myers S. 2020 Apr 6. WHO ICTRP: An Investigational Immunotherapy Safety and Effectiveness Study of Nivolumab in Combination With Brentuximab Vedotin to Treat Non-Hodgkin Lymphomas. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02581631	Population
325	Celldex T. 2018 Jun 11. WHO ICTRP: Individual Patient Expanded Access-Glembatumumab Vedotin. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03067935	Population
326	Celldex T. 2019 Mrz 18. WHO ICTRP: Study of Glembatumumab Vedotin (CDX-011) in Patients With Metastatic, gpNMB Over-Expressing, Triple Negative Breast Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01997333	Population
327	Celldex T. 2019 Sep 30. WHO ICTRP: A Study of Glembatumumab Vedotin as Monotherapy or in Combination With Immunotherapies in Patients With Advanced Melanoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02302339	Population
328	Celldex Therapeutics I. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: A Pivotal Study of CDX-011 in Patients with Metastatic, Triple-Negative Breast Cancer (cancer that does not overexpress hormone or HER2 receptors). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003693-33-GB	Population
329	Center and Research Institute HLMC. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Brentuximab Vedotin in CD30 Positive Epstein Barr Virus (EBV) Positive DLBCL of Elderly. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01671813	Population
330	Center and Research Institute HLMC. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Pilot Study of Brentuximab Vedotin in Relapsed/Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma Expressing CD30. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01841021	Population
331	Central Adelaide Local Health Network. 2018 Jan 9. WHO ICTRP: Novel Triple Combination Immunotherapy for Patients with Metastatic Melanoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001621303	Population
332	Centre AL. 2020 Mrz 23. WHO ICTRP: Hodgkin Lymphoma Treatment With Adcetris and Levact in the Old Patient. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02467946	Population
333	CHU CAEN. 2018 Jan 29. WHO ICTRP: Maintenance Brentuximab Vedotin (Bv) Following Allogeneic Stem Cell Transplantation for Hodgkin Lymphoma Patient: A Prospective, Multicenter, Phase II Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002444-32-FR	Population
334	Chugai Pharmaceutical Co. L. 2019 Jul 16. WHO ICTRP: A TRIAL COMPARING THE EFFICACY AND SAFETY OF POLATUZUMAB VEDOTIN IN COMBINATION WITH RITUXIMAB AND CHP (R-CHP) VERSUS RITUXIMAB AND CHOP (R-CHOP) IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183896	Intervention
335	Chugai Pharmaceutical Co. L. 2019 Jul 16. WHO ICTRP: Phase I Study of RO5541077 in Patients with B cell Non-Hodgkin s Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142580	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
336	Chugai Pharmaceutical Co. L. 2019 Sep 10. WHO ICTRP: A phase II Study of Polatuzumab Vedotin in Combination with Rituximab plus Bendamustine in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184048	Population
337	City of Hope Medical Center. 2018 Jun 11. WHO ICTRP: Brentuximab Vedotin Before Autologous Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01393717	Population
338	City of Hope Medical Center. 2019 Mai 13. WHO ICTRP: Brentuximab Vedotin and Lenalidomide in Treating Patients With Relapsed or Refractory T-Cell Lymphomas. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03373305	Population
339	City of Hope Medical Center. 2019 Nov 11. WHO ICTRP: Nivolumab and Brentuximab Vedotin After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory High-Risk Classical Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03057795	Population
340	City of Hope Medical Center. 2019 Dez 9. WHO ICTRP: Brentuximab Vedotin and Nivolumab in Treating Patients With Early Stage Classic Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03712202	Population
341	City of Hope Medical Center. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Ibrutinib and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02744612	Population
342	City of Hope Medical Center. 2020 Mrz 2. WHO ICTRP: Brentuximab Vedotin and Combination Chemotherapy in Treating Patients With CD30-Positive Peripheral T-cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03113500	Studientyp
343	City of Hope Medical Center. 2020 Apr 20. WHO ICTRP: Brentuximab Vedotin, Cyclosporine, and Verapamil Hydrochloride in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03013933	Population
344	Deepa J. 2020 Mrz 2. WHO ICTRP: A Phase II Study of Single Agent Brentuximab Vedotin in Relapsed/Refractory CD30 Low (<10%) Mature T Cell Lymphoma (TCL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02588651	Population
345	Eric Bernicker MD. 2018 Aug 20. WHO ICTRP: Alisertib (MLN8237) and Brentuximab Vedotin for Relapsed/Refractory CD30-Positive Lymphomas and Solid Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02780011	Population
346	European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). 2019 Apr 30. WHO ICTRP: Very early FDG-PET-response adapted targeted therapy for advanced Hodgkin lymphoma: a single-arm phase II study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000498-35-DK	Population
347	Federal Research Institute of Pediatric Hematology OaI. 2019 Jun 3. WHO ICTRP: Brentuximab Vedotin as Alternative to the Autologous Stem Cell Transplantation in Relapsed and Refractory Classical Hodgkin's Lymphoma (BASALT). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03474133	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
348	FONDAZIONE ITALIANA LINFOMI ONLU. 2016 Aug 29. WHO ICTRP: A phase II study of SGN-35 (brentuximab vedotin) of patients with relapsed or refractory Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMLBCL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000735-27-IT	Population
349	FONDAZIONE ITALIANA LINFOMI ONLU. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: A Study of SGN-35 (Brentuximab Vedotin) of Patients With Relapsed or Refractory PMLBCL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02423291	Population
350	FONDAZIONE ITALIANA LINFOMI ONLU. 2018 Feb 19. WHO ICTRP: BRENTUXIMAB VEDOTIN as Pre-ASCT Induction Therapy in R/R HL Patients Non Responding to IGEV. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02244021	Population
351	FONDAZIONE ITALIANA LINFOMI ONLU. 2018 Feb 26. WHO ICTRP: Phase II study on the role of brentuximab vedotin as single agent in the treatment of relapsed/refractory CD30 positive peripheral T cell lymphoma (PTCL) patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003946-17-IT	Population
352	FONDAZIONE ITALIANA LINFOMI ONLU. 2019 Mai 13. WHO ICTRP: Bendamustine Plus Brentuximab Vedotin in HL and CD30+ PTCL in First Salvage Setting. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02499627	Intervention
353	FONDAZIONE ITALIANA LINFOMI ONLU. 2019 Dez 9. WHO ICTRP: Brentuximab Vedotin in the Elderly Hodgkin Lymphoma Patients at First Relapse or With Primary Refractory Disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02227433	Population
354	FONDAZIONE ITALIANA LINFOMI ONLU. 2020 Feb 24. WHO ICTRP: Study on the Role of Brentuximab Vedotin as Single Agent in the Treatment of Relapsed/Refractory CD30+ PTCL Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02497131	Population
355	Fondazione Italiana LO. 2018 Feb 19. WHO ICTRP: A pilot phase II study with BRENTUXIMAB VEDOTIN as pre-ASCT induction therapy in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma patients non responding to IGEV salvage treatment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003934-33-IT	Population
356	Fondazione Italiana LO. 2018 Feb 26. WHO ICTRP: A phase II study of Brentuximab Vedotin (BV) in the treatment of elderly Hodgkin lymphoma (HL) patients at first relapse or with primary refractory disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004109-24-IT	Population
357	Fondazione M. 2018 Feb 19. WHO ICTRP: Brentuximab Vedotin (SGN-35) as Salvage Treatment for CD30-positive Germ Cell Tumors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01851200	Population
358	Fondazione Michelangelo - Avanzamento dello studio e cura dei tumori. 2018 Feb 26. WHO ICTRP: Brentuximab vedotin (SGN-35) as salvage therapy for males with advanced and platinum-resistant germ-cell tumors. An open label, single group, Phase 2 trial.	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004508-36-IT	
359	Fox Chase Cancer Center. 2020 Mrz 16. WHO ICTRP: A Study to Assess the Feasibility of Romidepsin Combined With Brentuximab Vedotin in Cutaneous T-cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02616965	Population
360	Francesca M. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: A Risk Stratified Sequential Treatment With Rituximab, Brentuximab Vedotin and Bendamustine (RBvB). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04138875	Population
361	Fred Hutchinson Cancer Research Center. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Brentuximab Vedotin After Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01620229	Population
362	Fred Hutchinson Cancer Research Center/University of Washington Cancer Consortium. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Steroid-Resistant Acute Graft-Versus-Host Disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01616680	Population
363	GELTAMO (Grupo Cooperativo Espa ñol de Linfoma/Trasplante Aut òlogo de M òdulo òsea). 2019 Feb 28. WHO ICTRP: PHASE I-II CLINICAL TRIAL FOR THE EVALUATION OF THE ROLE OF BRENTUXIMAB VEDOTIN PLUS ETOPOSIDE, SOLUMODERIN, HIGH DOSE ARA-C AND CIS-PLATIN IN THE TRANSPLANT AND POST-TRANSPLANT MANAGEMENT FOR PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY CLASSICAL HODGKIN LYMPHOMA. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000835-17-ES	Population
364	GELTAMO (Grupo Espa ñol de Linfomas. 2018 Jun 18. WHO ICTRP: A Phase Ib/II Trial of Combined SGN-35 (BrentuximabVedotin) Therapy with cyclophosphamide, procarbazine, prednisone, etoposide and mitoxantrone (BrPEPM) for Older Patients with Untreated Hodgkin Lymphoma (HL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003689-28-ES	Population
365	Genentech I. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: A Study of Escalating Doses of Polatuzumab Vedotin in Participants With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkins Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia and Polatuzumab Vedotin in Combination With Rituximab in Participants With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkins Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01290549	Population
366	Genentech I. 2019 Feb 4. WHO ICTRP: A Study of Polatuzumab Vedotin in Combination With Rituximab or Obinutuzumab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Prednisone in Participants With B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01992653	Population
367	Genentech I. 2020 Mrz 2. WHO ICTRP: A Study of Pinatuzumab Vedotin (DCDT2980S) Combined With Rituximab or Polatuzumab Vedotin (DCDS4501A) Combined With Rituximab or Obinutuzumab in Participants With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01691898	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
368	Genmab. 2018 Jul 16. WHO ICTRP: Tisotumab Vedotin (HuMax τ -TF-ADC) Safety Study in Patients With Solid Tumors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02552121	Intervention
369	Genmab. 2019 Jun 3. WHO ICTRP: A Trial of Tisotumab Vedotin in Cervical Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03438396	Population
370	Genmab. 2020 Jan 6. WHO ICTRP: Enapotamab Vedotin (HuMax-AXL-ADC) Safety Study in Patients With Solid Tumors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02988817	Intervention
371	Genmab. 2020 Feb 3. WHO ICTRP: Tisotumab Vedotin Continued Treatment in Patients With Solid Tumors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03245736	Studientyp
372	Genmab. 2020 Feb 24. WHO ICTRP: A Trial of Tisotumab Vedotin in Japanese Subjects With Advanced Solid Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03913741	Intervention
373	Genmab. 2020 Mrz 23. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of Tisotumab Vedotin Monotherapy & in Combination With Other Cancer Agents in Subjects With Cervical Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03786081	Population
374	Genmab. 2020 Apr 27. WHO ICTRP: Tisotumab Vedotin (HuMax τ -TF-ADC) Safety Study in Patients With Solid Tumors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02001623	Intervention
375	Genmab A. 2018 Jan 29. WHO ICTRP: Dose-escalating and cohort expansion safety trial of tissue factor specific antibody drug conjugate tisotumab vedotin (HuMax τ -TF-ADC) in patients with locally advanced and/or metastatic solid tumors known to express tissue factor. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001120-29-DK	Intervention
376	Genmab A. 2018 Jun 18. WHO ICTRP: Trial of efficacy and safety of tisotumab vedotin (HuMax τ -TF-ADC) in patients with previously treated, advanced cervical cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003413-25-ES	Population
377	Genmab A. 2019 Apr 30. WHO ICTRP: A multi-center, open-label trial investigating the efficacy and safety of continued treatment with tisotumab vedotin in patients with solid tumors known to express tissue factor. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004743-37-BE	Studientyp
378	Genmab A. 2019 Jul 16. WHO ICTRP: Trial of safety and efficacy of tisotumab vedotin in Japanese subjects with advanced solid malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194639	Intervention
379	Genmab A. 2020 Feb 1. WHO ICTRP: Efficacy and safety of tisotumab vedotin (HuMax τ -TF-ADC) monotherapy and in combination in recurrent or Stage IVB cervical cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004758-40-DK	Population
380	Genmab A. 2020 Mrz 11. WHO ICTRP: Trial of efficacy and safety of tisotumab vedotin (HuMax τ -TF-ADC) in patients with previously treated, advanced cervical cancer.	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003413-25-CZ	
381	Genmab A. 2020 Mrz 18. WHO ICTRP: Trial of efficacy and safety of tisotumab vedotin (HuMax γ -TF-ADC) in patients with previously treated, advanced cervical cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003413-25-DK	Population
382	Grupo Espa \u00f1 ol dL. 2019 Mai 6. WHO ICTRP: Brentuximab Vedotin in Pre-transplant Induction and Consolidation for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02243436	Population
383	Grupo Espa \u00f1 ol dL. 2019 Mai 20. WHO ICTRP: BrPEM-LH-22017 for Older Patients With Untreated Hodgkin Lymphoma (HL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03576378	Population
384	Hoffmann-La R. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: A Study Evaluating Safety and Efficacy of Obinutuzumab, Polatuzumab Vedotin (Pola), and Atezolizumab (Atezo) in Participants With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) and Rituximab, Atezo, and Pola in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02729896	Population
385	Hoffmann-La R. 2020 Mrz 2. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Polatuzumab Vedotin in Combination With Bendamustine and Rituximab Compared With Bendamustine and Rituximab Alone in Chinese Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (R/R DLBCL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04236141	Population
386	Hoffmann-La R. 2020 Apr 14. WHO ICTRP: A Phase Ib/II Study Investigating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Mosunetuzumab (BTCT4465A) in Combination With CHOP or CHP-Polatuzumab Vedotin in Participants With B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03677141	Population
387	Hoffmann-La R. 2020 Apr 14. WHO ICTRP: An Open-Label Phase IB Study of RO7082859 and Atezolizumab or Polatuzumab Vedotin in Adult Patients With Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03533283	Population
388	Hoffmann-La R. 2020 Apr 20. WHO ICTRP: A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Immunotherapy-based Treatment Combinations in Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma After Failure With Platinum-Containing Chemotherapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03869190	Population
389	Hoffmann-La R. 2020 Apr 20. WHO ICTRP: A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Patients With Metastatic or Inoperable Locally Advanced Triple-Negative Breast Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03424005	Population
390	Hoffmann-La R. 2020 Apr 27. WHO ICTRP: A Study Comparing the Efficacy and Safety of Polatuzumab Vedotin With Rituximab-Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Prednisone (R-CHP) Versus Rituximab-Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (R-	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
	CHOP) in Participants With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03274492	
391	Hoffmann-La R. 2020 Apr 27. WHO ICTRP: A Study of Obinutuzumab, Polatuzumab Vedotin, and Lenalidomide in Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) and Rituximab in Combination With Polatuzumab Vedotin and Lenalidomide in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02600897	Population
392	Hoffmann-La R. 2020 Apr 27. WHO ICTRP: A Study of Obinutuzumab, Rituximab, Polatuzumab Vedotin, and Venetoclax in Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) or Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02611323	Population
393	Hoffmann-La R. 2020 Apr 27. WHO ICTRP: A Study of Polatuzumab Vedotin (DCDS4501A) in Combination With Rituximab or Obinutuzumab Plus Bendamustine in Participants With Relapsed or Refractory Follicular or Diffuse Large B-Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02257567	Intervention
394	Hoffmann-La R. 2020 Apr 27. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Mosunetuzumab (BTCT4465A) in Combination With Polatuzumab Vedotin in B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03671018	Population
395	Hoffmann-La R. 2020 Apr 27. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Polatuzumab Vedotin in Combination With Rituximab, Gemcitabine and Oxaliplatin Compared to Rituximab, Gemcitabine and Oxaliplatin Alone in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04182204	Population
396	HOVON Foundation. 2018 Jun 18. WHO ICTRP: Phase I-II study combining Brentuximab Vedotin with second line salvage chemotherapy (R-DHAP) in CD30 positive diffuse large B-cell lymphoma patients refractory to first line chemotherapy or in first relapse who are eligible for high dose treatment followed by autologous stem cell transplantation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001211-21-NL	Population
397	Imagine Institute. 2019 Jun 24. WHO ICTRP: CHP-BV Followed by Consolidation With High-dose Therapy / ASCT as Frontline Treatment of Patients With EATL Type 1. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03217643	Population
398	Institut des maladies gastro-intestinales - Imagine. 2018 Jan 8. WHO ICTRP: Phase 2 study of Brentuximab Vedotin associated with CHP followed by consolidation with high-dose therapy / autologous stem-cell transplantation as frontline treatment of patients with enteropathy-associated T-cell lymphoma type 1. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002782-57-FR	Population
399	Jason RG. 2018 Feb 26. WHO ICTRP: Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Advanced Systemic Mastocytosis or Mast Cell Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01807598	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
400	King Abdullah International Medical Research Center. 2019 Nov 25. WHO ICTRP: OPTmizing Advanced Stage HodgkIn LymphoMa patIentS Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03527628	Population
401	Lawson Health Research Institute. 2019 Jun 3. WHO ICTRP: Brentuximab Vedotin in Early Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03198689	Population
402	LYSARC. 2015 Aug 24. WHO ICTRP: BRENTUXIMAB VEDOTIN ASSOCIATED WITH CHEMOTHERAPY IN UNTREATED PATIENTS WITH STAGE I/II UNFAVOURABLE HODGKIN LYMPHOMA - A RANDOMIZED STUDY. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000182-37-FR	Population
403	LYSARC. 2016 Apr 11. WHO ICTRP: Study of Brentuximab Vedotin in refractory / relapsed Hodgkin lymphoma patients who are treated by chemotherapy (ICE). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002722-13-FR	Population
404	LYSARC. 2019 Dez 10. WHO ICTRP: Study of brentuximab vedotin in patients with T lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000409-19-BE	Population
405	LYSARC. 2019 Dez 10. WHO ICTRP: Study of Brentuximab Vedotin in refractory / relapsed Hodgkin lymphoma patients who are treated by chemotherapy (ICE). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002722-13-BE	Population
406	LYSARC. 2019 Dez 10. WHO ICTRP: Study of the efficiency of brentuximab vedotin in the Hodgkin lymphoma treatment for the patients not cured by standard chemotherapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000734-35-BE	Population
407	Marjolein S. 2018 Jun 11. WHO ICTRP: Phase I/II Feasibility Study Combining Brentuximab Vedotin With Second Line Salvage Chemotherapy (DHAP) in Hodgkin Lymphoma Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02280993	Population
408	Masonic Cancer Center UoM. 2019 Okt 14. WHO ICTRP: Study of Brentuximab Vedotin And Bevacizumab In Refractory CD-30 Positive Germ Cell Tumors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02988843	Population
409	Massachusetts General Hospital. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Brentuximab Vedotin Plus AVD in Limited-stage Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01534078	Population
410	Massachusetts General Hospital. 2018 Aug 20. WHO ICTRP: Brentuximab Vedotin for Steroid Refractory GvHD. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01596218	Population
411	Massachusetts General Hospital. 2018 Aug 20. WHO ICTRP: Phase I Trial of Brentuximab Vedotin for Refractory Chronic Graft-vs.-Host Disease (GVHD). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01940796	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
412	Massachusetts General Hospital. 2019 Aug 26. WHO ICTRP: Brentuximab Vedotin Plus AD in Non-bulky Limited Stage Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02505269	Population
413	Massachusetts General Hospital. 2020 Apr 27. WHO ICTRP: Brentuximab Vedotin + Re-induction Chemotherapy for AML. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01830777	Population
414	Mayo C. 2020 Jan 6. WHO ICTRP: Everolimus and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02254239	Population
415	Medical University of Graz. 2018 Sep 10. WHO ICTRP: Tumor profiling. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005341-44-AT	Studientyp
416	Melbourne H. 2019 Jul 15. WHO ICTRP: Brentuximab Vedotin in combination with donor lymphocyte infusions for Hodgkin lymphoma relapsing or persisting after allogeneic stem cell transplantation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000581167	Population
417	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2019 Mai 6. WHO ICTRP: Mocetinostat (MGCD0103) Plus Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02429375	Population
418	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2019 Sep 9. WHO ICTRP: Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Transplant Eligible Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01508312	Population
419	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2019 Nov 25. WHO ICTRP: Brentuximab Vedotin Combined With AVD Chemotherapy in Patients With Newly Diagnosed Early Stage, Unfavorable Risk Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01868451	Population
420	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020 Feb 17. WHO ICTRP: Dosing of Brentuximab Vedotin for Mycosis Fungoides, Sezary Syndrome Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03587844	Population
421	Merck S;Dohme Corp.. 2020 Apr 6. WHO ICTRP: Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Brentuximab Vedotin in Participants With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (MK-3475-204/KEYNOTE-204). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02684292	Population
422	Millennium Pharmaceuticals I. 2015 Jul 10. WHO ICTRP: Phase 4 Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma Not Suitable for Stem Cell Transplantation or Multiagent Chemotherapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000232-10-CZ	Population
423	Millennium Pharmaceuticals I. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: A Phase 1 Study in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma or Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01950364	Population
424	Millennium Pharmaceuticals I. 2018 Jan 29. WHO ICTRP: Phase 4 Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma.	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004128-39-GB	
425	Millennium Pharmaceuticals I. 2018 Jun 5. WHO ICTRP: Study of Brentuximab Vedotin in Children and Adolescents With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma or Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001240-29-DE	Population
426	Millennium Pharmaceuticals I. 2018 Nov 26. WHO ICTRP: Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Pediatric Participants With Relapsed or Refractory (r/r) Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma or Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01492088	Population
427	Millennium Pharmaceuticals I. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: Study of Brentuximab Vedotin in Children and Adolescents With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma or Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001240-29-GB	Population
428	Millennium Pharmaceuticals I. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: Study of Bretuximab Vedotin Compared to Physician's Choice in Patients With CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024215-14-GB	Population
429	Millennium Pharmaceuticals I. 2019 Jun 30. WHO ICTRP: Phase 3 Frontline Therapy Trial in Patients With Advanced Classical Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005450-60-CZ	Population
430	Millennium Pharmaceuticals I. 2019 Sep 16. WHO ICTRP: A Phase 3 Trial of Brentuximab Vedotin(SGN-35) Versus Physician's Choice (Methotrexate or Bexarotene) in Participants With CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma (ALCANZA Study). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01578499	Population
431	Millennium Pharmaceuticals I. 2020 Feb 3. WHO ICTRP: A Frontline Therapy Trial in Participants With Advanced Classical Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01712490	Population
432	Millennium Pharmaceuticals I. 2020 Feb 17. WHO ICTRP: A Study of Brentuximab Vedotin + Adriamycin, Vinblastine, and Dacarbazine in Pediatric Participants With Advanced Stage Newly Diagnosed Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02979522	Population
433	Millennium Pharmaceuticals I. 2020 Mrz 11. WHO ICTRP: Phase 4 Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004128-39-PT	Population
434	Mitchell C. 2020 Mrz 9. WHO ICTRP: Brentuximab for Newly Diagnosed Hodgkin Disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02398240	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
435	Multinational Center for Quality of Life Research R. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: Patient-reported and Clinical Outcomes in Adults With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma Receiving Brentuximab Vedotin. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03440788	Population
436	Nabil A. 2020 Jan 6. WHO ICTRP: Brentuximab Vedotin in Relapsed/Refractory Germ Cell Tumors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02689219	Population
437	National Cancer Institute (. 2015 Nov 17. WHO ICTRP: Temsirolimus and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01902160	Population
438	National Cancer Institute (. 2018 Jun 11. WHO ICTRP: Glembatumumab Vedotin in Treating Patients With Recurrent or Refractory Osteosarcoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02487979	Population
439	National Cancer Institute (. 2018 Aug 20. WHO ICTRP: Glembatumumab Vedotin, Nivolumab, and Ipilimumab in Treating Patients With Advanced Metastatic Solid Tumors That Cannot Be Removed by Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03326258	Population
440	National Cancer Institute (. 2020 Apr 27. WHO ICTRP: Brentuximab Vedotin and Combination Chemotherapy in Treating Children and Young Adults With Stage IIB or Stage IIIB-IVB Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02166463	Population
441	National Cancer Institute (. 2020 Apr 27. WHO ICTRP: Brentuximab Vedotin and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Stage II-IV HIV-Associated Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01771107	Population
442	National Cancer Institute (. 2020 Apr 27. WHO ICTRP: Brentuximab Vedotin and Gemcitabine Hydrochloride in Treating Younger Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01780662	Population
443	National Cancer Institute (. 2020 Apr 27. WHO ICTRP: Brentuximab Vedotin and Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01896999	Population
444	National Cancer Institute (. 2020 Apr 27. WHO ICTRP: Brentuximab Vedotin or Crizotinib and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Stage II-IV Anaplastic Large Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01979536	Intervention
445	National Cancer Institute (. 2020 Apr 27. WHO ICTRP: Immunotherapy (Nivolumab or Brentuximab Vedotin) Plus Combination Chemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Stage III-IV Classic Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03907488	Population
446	National Hospital Organization Nagoya Medical Center. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Phase I clinical study of brentuximab vedotin(SGN-35) involving children with recurrent or refractory CD30-positive Hodgkin's lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma (physician-led clinical study). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JMA-IIA00229	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
447	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 2019 Nov 18. WHO ICTRP: Brentuximab Vedotin for Systemic Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03222492	Population
448	New York MC. 2019 Mrz 25. WHO ICTRP: Immunotherapy Following Reduced Intensity Conditioning and Allogeneic Stem Cell Transplant for Poor Risk CD30+ Hodgkin Lymphoma Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02098512	Population
449	New York MC. 2020 Mrz 9. WHO ICTRP: Chemoimmunotherapy and Allogeneic Stem Cell Transplant for NK T-cell Leukemia/Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03719105	Population
450	Nordic Lymphoma Group. 2020 Apr 27. WHO ICTRP: A Randomized, Multicenter, Phase III Trial Comparing Treatment With R-mini-CHOP With R-mini-CHP + Polatuzumab Vedotin in Patients With Diffuse Large Cell B Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04332822	Population
451	Northwestern University. 2020 Mrz 2. WHO ICTRP: Brentuximab Vedotin and Combination Chemotherapy in Treating Older Patients With Previously Untreated Stage II-IV Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01476410	Population
452	Northwestern University. 2020 Mrz 23. WHO ICTRP: Brentuximab Vedotin + Rituximab as Frontline Therapy for Pts w/ CD30+ and/or EBV+ Lymphomas. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01805037	Studientyp
453	Okayama University Graduate School of Medicine DaPS. 2020 Mrz 23. WHO ICTRP: An investigator-initiated, multicenter, phase II study to determine the efficacy and safety of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory CD30-positive cutaneous T-Cell lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034205	Population
454	ONO PHARMACEUTICAL CO. L. 2019 Sep 10. WHO ICTRP: A phase 3 study of ONO-4538/BMS-936558 (ONO-4538-65). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183886	Population
455	Owen A. 2019 Mai 27. WHO ICTRP: Brentuximab Vedotin and Bendamustine for the Treatment of Hodgkin Lymphoma and Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01657331	Intervention
456	Patrick R. 2019 Jul 15. WHO ICTRP: A Study of Brentuximab Vedotin, Rituximab, and Dose Attenuated CHP in Elderly Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02734771	Population
457	Peter MacCallum Cancer Centre. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Brentuximab Vedotin and Lenalidomide in Patients With Relapsed/ Refractory T-cell Lymphoma or Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03302728	Population
458	PrECOG LLC. 2018 Okt 9. WHO ICTRP: Study of Glematumumab Vedotin in gpNMB-Expressing, Advanced or Metastatic SCC of the Lung. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02713828	Population
459	Roche Ltd FH. 2019 Apr 30. WHO ICTRP: A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Cisplatin-Ineligible Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
	Carcinoma After Failure with Platinum Containing Chemotherapy (Morpheus-mUC). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004634-28-ES	
460	Samsung Medical Center. 2018 Sep 17. WHO ICTRP: Brentuximab Vedotin for Relapsed/Refractory CD30-positive Non-Hodgkin Lymphomas. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02280785	Population
461	Samsung Medical Center. 2019 Apr 23. WHO ICTRP: A multi-center and non-interventional registry of Brentuximab Vedotin in patients with relapsed or refractory anaplastic large cell lymphoma or classical Hodgkin lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003789	Population
462	Seattle Genetics I. 2012 Sep 11. WHO ICTRP: A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study of SGN-35 (brentuximab vedotin) and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC in the treatment of patients at high risk of residual Hodgkin lymphoma (HL) following autologous stem cell transplant (ASCT). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016947-20-FR	Population
463	Seattle Genetics I. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Phase 1 Study of Brentuximab Vedotin Combined With Multi-Agent Chemotherapy for Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01060904	Population
464	Seattle Genetics I. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Phase I Dose Escalation Study of SGN-35 Alone and in Combination With Gemcitabine for CD30-Positive Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00649584	Studientyp
465	Seattle Genetics I. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Cardiac Safety Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01026233	Population
466	Seattle Genetics I. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Clinical Pharmacology Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01026415	Studientyp
467	Seattle Genetics I. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Phase I Open-Label Dose Finding Study of SGN-35 for CD30 Positive Hematologic Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00430846	Studientyp
468	Seattle Genetics I. 2015 Aug 4. WHO ICTRP: A pivotal study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory Hodgkin Lymphoma (HL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006034-10-DE	Population
469	Seattle Genetics I. 2016 Aug 8. WHO ICTRP: A Phase 2 open label trial of SGN-35 for systemic anaplastic large cell lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006035-12-BE	Studientyp
470	Seattle Genetics I. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: A Brentuximab Vedotin Trial for Patients Who Have Previously Participated in a Brentuximab Vedotin Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00947856	Population
471	Seattle Genetics I. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: A Study of Brentuximab Vedotin in Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01421667	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
472	Seattle Genetics I. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Brentuximab Vedotin in Patients With CD30-positive Nonlymphomatous Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01461538	Studientyp
473	Seattle Genetics I. 2017 Dez 11. WHO ICTRP: A study to compare the safety and efficiency of Brentuximab Vedotin when given with Bendamustine and Rituximab, compared to Bendamustine and Rituximab only in patients with relapsed or refractory CD-30 positive diffuse large B cell lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001671-51-CZ	Population
474	Seattle Genetics I. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: A Phase 1 Study of Brentuximab Vedotin Given Sequentially and Combined With Multi-Agent Chemotherapy for CD30-Positive Mature T-Cell and NK-Cell Neoplasms. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01309789	Studientyp
475	Seattle Genetics I. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Dose Ranging Study of Brentuximab Vedotin in Adults With Lupus. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02533570	Population
476	Seattle Genetics I. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Study of Brentuximab Vedotin Combined With RCHOP or RCHP in Front-line Treatment of Patients With Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01925612	Population
477	Seattle Genetics I. 2018 Apr 30. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of SGN-LIV1A Plus Pembrolizumab for Patients With Locally-Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002289-35-ES	Population
478	Seattle Genetics I. 2018 Jun 11. WHO ICTRP: Study of Brentuximab Vedotin Combined With Bendamustine in Patients With Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01874054	Population
479	Seattle Genetics I. 2019 Okt 22. WHO ICTRP: A Study of Brentuximab Vedotin Combined With Nivolumab for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02572167	Population
480	Seattle Genetics I. 2019 Nov 25. WHO ICTRP:. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020363-21-FR	Publikationstyp
481	Seattle Genetics I. 2019 Dez 10. WHO ICTRP: Open Label Phase 2 Study of Tisotumab Vedotin for Patients with Platinum-Resistant Ovarian Cancer with a Safety Run-in of a Dose-Dense Regimen. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001219-22-ES	Population
482	Seattle Genetics I. 2019 Dez 16. WHO ICTRP: Open Label Phase 2 Study of Tisotumab Vedotin for Patients with Platinum-Resistant Ovarian Cancer with a Safety Run-in of a Dose-Dense Regimen. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001219-22-IE	Population
483	Seattle Genetics I. 2020 Mrz 9. WHO ICTRP: A Study of Retreatment With Brentuximab Vedotin in Subjects With Classic Hodgkin Lymphoma or CD30-expressing Peripheral T Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03947255	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
484	Seattle Genetics I. 2020 Mrz 9. WHO ICTRP: A Study of Tisotumab Vedotin for Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer With a Safety Run-in of a Dose-Dense Regimen (innovaTV 208). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03657043	Population
485	Seattle Genetics I. 2020 Mrz 9. WHO ICTRP: Efficacy and Safety Study of Tisotumab Vedotin for Patients With Solid Tumors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03485209	Intervention
486	Seattle Genetics I. 2020 Apr 14. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of SGN-LIV1A Plus Pembrolizumab for Patients With Locally-Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03310957	Population
487	Seattle Genetics I. 2020 Apr 20. WHO ICTRP: An open-label, treatment-option protocol of brentuximab vedotin. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010124	Population
488	Seattle Genetics I. 2020 Apr 20. WHO ICTRP: Clinical Trial of Brentuximab Vedotin in Classical Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03646123	Population
489	Seattle Genetics I. 2020 Apr 27. WHO ICTRP: A Study of Brentuximab Vedotin With Hodgkin Lymphoma (HL) and CD30-expressing Peripheral T-cell Lymphoma (PTCL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01716806	Population
490	Seattle Genetics I. 2020 Apr 27. WHO ICTRP: A Study of Ladiratuzumab Vedotin in Advanced Solid Tumors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04032704	Intervention
491	Seattle Genetics Inc.. 2018 Aug 20. WHO ICTRP: A study of enfortumab vedotin in patients with locally advanced or metastatic urothelial bladder cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003479-78-ES	Population
492	Seattle Genetics Inc.. 2020 Mrz 11. WHO ICTRP: A study of enfortumab vedotin in patients with locally advanced or metastatic urothelial bladder cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003479-78-NL	Population
493	Seattle Genetics Inc.. 2020 Mrz 30. WHO ICTRP: A study of enfortumab vedotin in patients with locally advanced or metastatic urothelial bladder cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003479-78-DE	Population
494	Seoul National University Hospital. 2019 Nov 11. WHO ICTRP: Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory EBV-and CD30-positive Lymphomas. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02388490	Population
495	Siddhartha G. 2020 Apr 14. WHO ICTRP: Study of Brentuximab Vedotin as Therapy After Autologous Stem Cell Transplant in Cluster of Differentiation Antigen 30 (CD30) Positive Peripheral TCell Lymphomas. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04334174	Population
496	St.Jude Children's Research Hospital. 2020 Feb 17. WHO ICTRP: Adcetris (Brentuximab Vedotin), Combination Chemotherapy, and Radiation Therapy in Treating Younger Patients With Stage IIB, IIIB and IV Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01920932	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
497	St.Jude Children's Research Hospital. 2020 Feb 17. WHO ICTRP: Pediatric Classical Hodgkin Lymphoma Consortium Study: cHOD17. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03755804	Population
498	Takeda. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: A Retrospective Study of Clinical, Phenotypic and Genetic Factors of Peripheral T-Cell Lymphomas. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02788916	Studientyp
499	Takeda. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Brentuximab Vedotin (Recombinant) for IV Infusion - Special Drug Use Surveillance (All-case Surveillance) 'Relapsed or Refractory CD30+ Hodgkin's Lymphoma or Anaplastic Large Cell Lymphoma'. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02139592	Population
500	Takeda. 2018 Okt 1. WHO ICTRP: Brentuximab Vedotin in Chinese Participants With Relapsed/Refractory CD30-Positive Hodgkin Lymphoma (HL) or Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma (sALCL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02939014	Studientyp
501	Takeda. 2018 Nov 12. WHO ICTRP: Drug Use Surveillance for Brentuximab Vedotin Intravenous Infusion 'Untreated CD30-Positive Hodgkin's Lymphoma'. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03729609	Population
502	Takeda. 2020 Feb 3. WHO ICTRP: Special Drug Use Surveillance for Brentuximab Vedotin Intravenous Infusion 'Relapsed or Refractory CD30-positive Peripheral T Cell Lymphoma or Pediatric Hodgkin Lymphoma'. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04213209	Population
503	Takeda Pharmaceutical Company Limited. 2019 Apr 23. WHO ICTRP: A Phase ½, Single-arm, Open-label Study of SGN-35 in Japanese Patients with relapsed/refractory CD30-positive Hodgkin Lymphoma or Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111650	Population
504	Takeda Pharmaceutical Company Limited. 2019 Jul 22. WHO ICTRP: A Retrospective Study of Safety and Efficacy for Re-treatment of Brentuximab-Vedotin (BV) in Patients With Relapsed/Refractory (R/R) classical Hodgkin Lymphoma (cHL)/ systemic Anaplastic Large-cell Lymphoma (sALCL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173771	Population
505	Takeda Pharmaceutical Company Limited. 2019 Nov 5. WHO ICTRP: A Study of Brentuximab Vedotin + Adriamycin, Vinblastine, and Dacarbazine in Pediatric Participants With Advanced Stage Newly Diagnosed Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173818	Population
506	Takeda Pharmaceutical Company Limited. 2020 Jan 9. WHO ICTRP: Special Drug Use Surveillance for Brentuximab Vedotin Intravenous Infusion 'Relapsed or refractory CD30-positive peripheral T cell lymphoma or Pediatric Hodgkin Lymphoma'. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-195090	Population
507	TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LTD.. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: ADCETRIS IV Infusion - Special drug use surveillance (all-case surveillance) 'Relapsed or refractory CD30+ Hodgkin's lymphoma or anaplastic large cell lymphoma'. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142455	Population
508	TG Therapeutics I. 2019 Okt 14. WHO ICTRP: Novel PI3K Delta Inhibitor TGR-1202, in Combination With Brentuximab Vedotin for Hodgkin's	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
	Lymphoma Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02164006	
509	The Clatterbridge Cancer Centre NHS Foundation. 2020 Mrz 11. WHO ICTRP: Polatumumab vedotin combined with standard chemotherapy drugs in diffuse large B-cell lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000842-36-GB	Population
510	The Lymphoma Academic Research Org. 2019 Jul 15. WHO ICTRP: Study of Brentuximab Vedotin in Patients With R/R PTCL Treated With Gemcitabine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03496779	Population
511	The Lymphoma Academic Research Org. 2020 Jan 20. WHO ICTRP: Brentuximab Vedotin in Refractory/Relapsed Hodgkin Lymphoma Treated by ICE. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02686346	Population
512	The Lymphoma Academic Research Org. 2020 Mrz 23. WHO ICTRP: Brentuximab Vedotin as Consolidation Treatment in Patients With Stage I/II HL and PET Positivity After 2 Cycles of ABVD. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02298283	Population
513	The Lymphoma Academic Research Org. 2020 Mrz 23. WHO ICTRP: Brentuximab Vedotin Associated With Chemotherapy in Untreated Patients With Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02292979	Population
514	The Lymphoma Academic Research Org. 2020 Mrz 30. WHO ICTRP: A Pilot Trial of AVD and Brentuximab Vedotin (SGN-35) in the Treatment of Stage III-IV HIV-associated Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02298257	Population
515	The Thai Lymphoma Study Group. 2019 Mai 6. WHO ICTRP: B-MAD Chemotherapy in Newly-diagnosed Extranodal NK/ T-cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03246750	Population
516	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center. 2019 Nov 25. WHO ICTRP: BV-CHEP Chemotherapy for Adult T-cell Leukemia or Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03264131	Studientyp
517	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center. 2020 Feb 17. WHO ICTRP: Induction Chemo w/ABVD Followed by Brentuximab Vedotin Consolidation in Newly Diagnosed, Non-Bulky Stage I/II Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01578967	Population
518	University Hospital C. 2018 Jun 11. WHO ICTRP: BV After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03540849	Population
519	University Hospital Inselspital B. 2019 Sep 30. WHO ICTRP: Brentuximab Vedotin and BeEAM High-dose Chemotherapy in Lymphomas. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03187210	Intervention
520	University of Arizona. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Brentuximab Vedotin, Bendamustine, and Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02623920	Population
521	University of Birmingham. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: A study of brentuximab vedotin in patients with Hodgkin lymphoma who are unsuitable for chemotherapy.	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000214-11-GB	
522	University of Birmingham (UK). 2019 Jul 1. WHO ICTRP: Brentuximab vedotin In patients with Hodgkin lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN77650947	Population
523	University of Cologne. 2017 Okt 9. WHO ICTRP: Targeted BEACOPP variants in patients with newly diagnosed advanced classical Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005082-21-DE	Population
524	University of Cologne. 2018 Nov 5. WHO ICTRP: Brentuximab Vedotin or B-CAP in the Treatment of Older Patients With Newly Diagnosed Classical Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02191930	Population
525	University of Cologne. 2018 Nov 5. WHO ICTRP: Targeted BEACOPP Variants in Patients With Newly Diagnosed Advanced Classical Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01569204	Population
526	University of Cologne. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: Immunochemotherapy as new treatment for older Patients with Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003990-89-DE	Population
527	University of Cologne. 2019 Jun 30. WHO ICTRP: A trial to improve disease control after an allogeneic stem cell transplantation for relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma with consolidation therapy by Brentuximab Vedotin. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000873-59-DE	Population
528	University of Cologne. 2019 Jul 15. WHO ICTRP: Consolidation Therapy With Brentuximab Vedotin After Allogeneic Stem Cell Transplantation for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03652441	Population
529	University of Cologne. 2019 Aug 26. WHO ICTRP: GHSG-AFM13 An Open-label, Multicenter Phase II Trial With AFM13 in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02321592	Population
530	University of Cologne. 2019 Nov 18. WHO ICTRP: HD21 for Advanced Stages. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02661503	Population
531	University of Cologne. 2020 Feb 1. WHO ICTRP: A study to improve the treatment in the first-line treatment of advanced stage Hodgkin lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005130-55-DE	Population
532	University of Cologne. 2020 Apr 27. WHO ICTRP: Treatment optimisation trial in the first-line treatment of advanced stage Hodgkin lymphoma; comparison of 6 cycles of escalated BEACOPP with 6 cycles of BrECADD. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000087358	Population
533	University of Modena and Reggio Emilia. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Brentuximab Vedotin Followed by ABVD in Patients With Previously	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
	Untreated Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02275598	
534	University of Virginia. 2018 Jun 11. WHO ICTRP: Pilot Study of Glematumumab Vedotin Following Doxorubicin and Cytosan as Neo-adjuvant Therapy in Gp-NMB-expressing High Risk Triple Negative Breast Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03473691	Population
535	University of Washington. 2019 Okt 22. WHO ICTRP: Ceritinib With Brentuximab Vedotin in Treating Patients With ALK-Positive Anaplastic Large Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02729961	Studientyp
536	University of Washington. 2019 Okt 28. WHO ICTRP: Brentuximab Vedotin With or Without Nivolumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory CD30+ Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01703949	Studientyp
537	University of Washington. 2020 Apr 14. WHO ICTRP: Brentuximab Vedotin, Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02227199	Population
538	University of Washington. 2020 Apr 27. WHO ICTRP: Polatuzumab Vedotin and Combination Chemotherapy for the Treatment of Untreated Aggressive Large B-cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04231877	Studientyp
539	Virginia Commonwealth University. 2019 Sep 16. WHO ICTRP: TSEB and Brentuximab for Treatment of Mycosis Fungoides & Sezary Syndrome. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02822586	Population
540	Washington University School of Medicine. 2019 Apr 29. WHO ICTRP: Brentuximab Vedotin Prevention of (GVHD) After Unrelated Allogeneic Stem Cell Transplantation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01700751	Population
541	Washington University School of Medicine. 2020 Mrz 23. WHO ICTRP: Brentuximab Vedotin and Lenalidomide for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02086604	Population
542	Western Regional Medical Center. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Study of Pembrolizumab With Chemotherapy in Patients With Advanced Lymphoma (PembroHeme). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02408042	Population
543	Youn K. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With Mycosis Fungoides With Variable CD30 Expression Level. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01396070	Intervention
Arzneimittelinformationssystem (AMIS)		
297	A pivotal study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma (HL)	Population
298	Treatment with SGN-35 in patients with CD30-positive hematologic malignancies who have previously participated in an SGN-35 study	Population
299	Interims Report: Phase I Study of Single Agent MK-3475 in Patients with Progressive Locally Advanced or Metastatic Carcinoma, Melanoma, and Non-Small Cell Lung Carcinoma	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
300	A Randomized, Blinded, Phase 2 Dose-Ranging Study of Nivolumab (MDX-1106, BMS-936558) in Subjects with Progressive Advanced/Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma (RCC) Who Have Received Prior Anti-Angiogenic Therapy	Population
301	An Open-label Randomized Phase III Trial of BMS-936558 (Nivolumab) versus Docetaxel in Previously Treated Advanced or Metastatic Squamous Cell Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)	Population
302	Summary Report: Targeted BEACOPP variants in patients with newly diagnosed advanced classical Hodgkin Lymphoma - A randomized phase II study	Population
303	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Nivolumab (BMS-936558) versus Everolimus in Subjects with Advanced or Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma Who Have Received Prior Anti-Angiogenic Therapy (CheckMate 025, CHECKpoint pathway and nivoluMab clinical Trial Evaluation)	Population
304	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of BMS-936558 (Nivolumab) Versus Investigator's Choice in Advanced (Unresectable or Metastatic) Melanoma Patients Progressing Post Anti-CTLA-4 Therapy	Population
305	An Open-label Randomized Phase III Trial of BMS-936558 (Nivolumab) versus Docetaxel in Previously Treated Metastatic Non-Squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)	Population
306	A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of BMS-936558 (Nivolumab) Versus Dacarbazine in Subjects with Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma	Population
307	A Single-Arm Phase 2 Study of Nivolumab (BMS-936558) in Subjects with Advanced or Metastatic Squamous Cell Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Received at Least Two Prior Systemic Regimens	Population
308	A Phase II/III Randomized Trial of Two Doses of MK-3475 (SCH900475) versus Docetaxel in Previously Treated Subjects with Non-Small Cell Lung Cancer	Population
309	A Multicenter, Randomized, Controlled, Three-Arm, Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Dosing Schedules of MK-3475 Compared to Ipilimumab in Patients with Advanced Melanoma	Population
310	A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Ipilimumab Monotherapy in Subjects With Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma	Population
311	A Phase 1B Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Tolerability and Preliminary Efficacy for the Combination of Dasatinib (BMS-354825) plus Nivolumab (BMS-936558) in	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
	Patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML)	
312	A Phase 1/2, Open-label Study of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab combined with Ipilimumab in Subjects with Advanced or Metastatic Solid Tumors	Population
313	An Open Label, Randomized Phase 3 Clinical Trial of Nivolumab vs Therapy of Investigator's Choice in Recurrent or Metastatic Platinum-Refractory Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN)	Population
314	Non-Comparative, Multi-Cohort, Single-Arm, Open-Label, Phase 2 Study of Nivolumab (BMS-936558) in Classical Hodgkin Lymphoma (cHL) Subjects After Failure of Autologous Stem Cell Transplant (ASCT)	Population
315	A Phase III Randomized Trial of MK-3475 (Pembrolizumab) versus Standard Treatment in Subjects with Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer	Population
316	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Sunitinib Monotherapy in Subjects with Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (CheckMate 214, CHECKpoint pathway and nivoluMAb clinical Trial Evaluation 214)	Population
317	Phase III Randomized Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) versus Paclitaxel, Docetaxel or Vinflunine in Subjects with Recurrent or Progressive Metastatic Urothelial Cancer	Population
318	A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects with Advanced/Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer	Population
319	A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab versus Ipilimumab after Complete Resection of Stage IIIb/c or Stage IV Melanoma in Subjects who are at High Risk for Recurrence. (CheckMate 238: CHECKpoint pathway and nivoluMAb clinical Trial Evaluation 238)	Population
320	A Phase 2 Single Arm Clinical Trial of Nivolumab (BMS-936558) in Subjects with Metastatic or Unresectable Urothelial Cancer Who Have Progressed or Recurred Following Treatment with a Platinum Agent	Population
321	Adjuvant immunotherapy with anti-PD-1 monoclonal antibody Pembrolizumab (MK-3475) versus placebo after complete resection of high-risk Stage III melanoma: A randomized, double- blind Phase 3 trial of the EORTC Melanoma Group	Population
322	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Platinum+ Pemetrexed Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Non-	Population

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

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
	squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-189)	
323	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Squamous Nonsmall Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-407)	Population
324	A Phase 1b, Open-Label, Multicenter, Multidose, Dose-Escalation Study of MDX-1106 (BMS-936558) in Combination with Ipilimumab (BMS-734016) in Subjects with Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma	Population
325	A Phase 2, Randomized, Double Blinded Study of Nivolumab (BMS- 936558) in Combination with Ipilimumab vs Ipilimumab alone in Subjects with Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma	Population
326	A Phase 1 Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Immunoregulatory Activity, and Preliminary Antitumor Activity of Anti-Programmed-Death 1 (PD-1) Antibody (Nivolumab, BMS-936558) and the Combinations of Nivolumab and Ipilimumab or Nivolumab and Lirilumab in Subjects with Relapsed or Refractory Hematologic Malignancy	Population
Clinical Data Suchportal der EMA		
Keine Treffer		
G-BA-Website		
<i>Suchbegriff: Brentuximab</i>		
327	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom, CD30+, Erstlinie)	Population
328	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: Kutanes T-Zell-Lymphom, CD30+)	Population
329	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin (Hodgkin- Lymphom, CD30+; Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom)	Population
330	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom, CD30+, erhöhtes Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach Transplantation)	Population
331	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich, PD-L1- Expression \geq 1%, Erstlinie, Monotherapie)	Population
332	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich, PD-L1- Expression \geq 1%, Erstlinie, Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5- FU)-Chemotherapie)	Population
333	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib)	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
334	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom)	Population
335	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom)	Population
336	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Therapie)	Population
337	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Erneute Nutzenbewertung § 13: Urothelkarzinom, CPS \geq 10, Erstlinie)	Population
338	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich)	Population
339	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Plattenepithelhistologie, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel)	Population
340	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Nicht-Plattenepithelhistologie, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie)	Population
341	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom)	Population
342	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom)	Population
343	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Avelumab (Merkelzellkarzinom)	Population
344	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Therapie)	Population
345	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Ipilimumab)	Population
346	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pertuzumab (Mammakarzinom, HER2+, Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel)	Population
347	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich)	Population
348	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Elotuzumab (Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)	Population
349	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom)	Population
350	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Neubewertung nach Fristablauf: Melanom, BRAF-V600-WT, Erstlinie, Kombination mit Ipilimumab)	Population
351	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Neubewertung nach Fristablauf: Melanom, BRAF-V600-WT, Erstlinie, Kombination mit Ipilimumab)	Population
352	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Blinatumomab (neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, MRD-positive Patienten)	Population

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

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
353	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dapagliflozin (Erneute Nutzenbewertung § 14: Diabetes mellitus Typ 2)	Population
354	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Obinutuzumab)	Population
355	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Morbus Waldenström, Kombination mit Rituximab)	Population
356	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Rolapitant (Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie)	Population
357	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Akute lymphatische B-Zell-Leukämie)	Population
358	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Blinatumomab (neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, ≥ 1 bis <18 Jahre)	Population
359	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brigatinib (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ALK+, nach Crizotinib-Vortherapie)	Population
360	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Bendamustin und Rituximab)	Population
361	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Crizotinib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ROS1+)	Population
362	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel (Primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom)	Population
363	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idelalisib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Ofatumumab; neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, 17p-Deletion/TP53-Mutation, Kombination mit Rituximab)	Population
364	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, ≥ 12 bis <18 Jahre)	Population
365	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idelalisib (Neubewertung nach Fristablauf: Chronische lymphatische Leukämie)	Population
366	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Blinatumomab (Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie)	Population
367	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Blinatumomab	Population
368	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie)	Population
369	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax	Population
370	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Axitinib (Neubewertung nach Fristablauf: Nierenzellkarzinom, nach Versagen von Sunitinib oder einem Zytokin)	Population
371	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Crizotinib (Neubewertung nach Fristablauf: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ALK+, vorbehandelte Patienten)	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
372	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ramucirumab (Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status: Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs; Kombination mit Paclitaxel)	Population
373	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vismodegib	Population
374	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dimethylfumarat (Schubförmig remittierende Multiple Sklerose)	Population
375	Beschluss: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom, Erstlinie)	Population
376	Beschluss: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, in Kombination mit Ipilimumab, Erstlinienbehandlung)	Population
377	Beschluss: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, in Kombination mit Nivolumab, Erstlinienbehandlung)	Population
378	Beschluss: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: rezidivierendes oder metastasierendes Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (HNSCC))	Population
379	Beschluss: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Tisagenlecleucel (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom)	Population
380	Beschluss: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: CD30+ kutanes T-Zell-Lymphom (CTCL))	Population
381	Beschluss: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Daratumumab (neues Anwendungsgebiet; Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze)	Population
382	Beschluss: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom)	Population
383	Beschluss: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom)	Population
384	Beschluss: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: CD30+ Hodgkin-Lymphom mit erhöhtem Rezidiv oder Progressionsrisiko)	Population
385	Beschluss: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Idelalisib	Population
386	Beschluss: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Teduglutid	Population
387	Beschluss: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Pomalidomid	Population
388	Beschluss: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Vismodegib	Population
389	Beschluss: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Ponatinib	Population
390	Beschluss: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Pertuzumab	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
391	Beschluss: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Brentuximabvedotin	Population
392	Abschlussbericht: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom, Erstlinie)	Population
393	Abschlussbericht: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: CD30+ kutanes T-Zell-Lymphom (CTCL))	Population
394	Abschlussbericht: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Brentuximabvedotin	Population
395	Abschlussbericht: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Teduglutid	Population
396	Abschlussbericht: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: rezidivierendes oder metastasierendes Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (HNSCC))	Population
397	Abschlussbericht: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Pertuzumab	Population
398	Abschlussbericht: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Ponatinib	Population
399	Abschlussbericht: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Pomalidomid	Population
400	Abschlussbericht: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, in Kombination mit Nivolumab, Erstlinienbehandlung)	Population
401	Abschlussbericht: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, in Kombination mit Ipilimumab, Erstlinienbehandlung)	Population
402	Abschlussbericht: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Tisagenlecleucel (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom)	Population
403	Abschlussbericht: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Idelalisib	Population
404	Abschlussbericht: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Daratumumab (neues Anwendungsgebiet; Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze)	Population
405	Abschlussbericht: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Vismodegib	Population
<i>Suchbegriff: Vedotin</i>		
406	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom, CD30+, Erstlinie)	Population
407	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: Kutanes T-Zell-Lymphom, CD30+)	Population
408	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin (Hodgkin-Lymphom, CD30+; Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom)	Population

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

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
409	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Polatuzumab Vedotin (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Kombination mit Bendamustin und Rituximab)	Population
410	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom, CD30+, erhöhtes Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach Transplantation)	Population
411	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich, PD-L1-Expression \geq 1%, Erstlinie, Monotherapie)	Population
412	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich, PD-L1-Expression \geq 1%, Erstlinie, Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie)	Population
413	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib) Steckbrief	Population
414	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom)	Population
415	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom)	Population
416	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Therapie)	Population
417	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Erneute Nutzenbewertung § 13: Urothelkarzinom, CPS \geq 10, Erstlinie)	Population
418	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom)	Population
419	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich)	Population
420	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Plattenepithelhistologie, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel)	Population
421	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Nicht-Plattenepithelhistologie, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie)	Population
422	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom)	Population
423	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Avelumab (Merkelzellkarzinom)	Population
424	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Therapie)	Population
425	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Ipilimumab)	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
426	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich)	Population
427	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pertuzumab (Mammakarzinom, HER2+, Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel)	Population
428	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin; Erhaltungstherapie)	Population
429	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom)	Population
430	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (Erneute Nutzenbewertung § 13: Urothelkarzinom, PD-L1-Expression \geq 5%, Erstlinie)	Population
431	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Neubewertung nach Fristablauf: Melanom, BRAF-V600-WT, Erstlinie, Kombination mit Ipilimumab)	Population
432	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Neubewertung nach Fristablauf: Melanom, BRAF-V600-WT, Erstlinie, Kombination mit Ipilimumab)	Population
433	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (Urothelkarzinom, Erstlinie)	Population
434	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin; Erhaltungstherapie)	Population
435	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nach vorheriger Chemotherapie)	Population
436	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dapagliflozin (Erneute Nutzenbewertung § 14: Diabetes mellitus Typ 2)	Population
437	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, \geq 12 bis $<$ 18 Jahre)	Population
438	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und Etoposid; Erhaltungstherapie)	Population
439	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Obinutuzumab)	Population
440	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Morbus Waldenström, Kombination mit Rituximab)	Population
441	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Blinatumomab (neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, MRD-positive Patienten)	Population
442	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel (Primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom)	Population
443	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, triple-negativ, PD-L1-Expression \geq 1%)	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
444	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Bendamustin und Rituximab)	Population
445	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Akute lymphatische B-Zell-Leukämie)	Population
446	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Elotuzumab (Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)	Population
447	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brigatinib (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ALK+, nach Crizotinib-Vortherapie)	Population
448	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, Kombination mit Nivolumab)	Population
449	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Crizotinib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ROS1+)	Population
450	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Rituximab)	Population
451	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax	Population
452	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idelalisib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Ofatumumab; neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, 17p-Deletion/TP53-Mutation, Kombination mit Rituximab)	Population
453	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Apalutamid (Prostatakarzinom, nicht metastasiert, hohes Metastasenrisiko)	Population
454	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idelalisib (Neubewertung nach Fristablauf: Chronische lymphatische Leukämie)	Population
455	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax (Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status: Chronische lymphatische Leukämie, Monotherapie)	Population
456	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie)	Population
457	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Axitinib (Neubewertung nach Fristablauf: Nierenzellkarzinom, nach Versagen von Sunitinib oder einem Zytokin)	Population
458	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Crizotinib (Neubewertung nach Fristablauf: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ALK+, vorbehandelte Patienten)	Population
459	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ramucirumab (Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status: Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs; Kombination mit Paclitaxel)	Population
460	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dimethylfumarat (Schubförmig remittierende Multiple Sklerose)	Population
461	Beschluss: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom, Erstlinie)	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
462	Beschluss: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, in Kombination mit Ipilimumab, Erstlinienbehandlung)	Population
463	Beschluss: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, in Kombination mit Nivolumab, Erstlinienbehandlung)	Population
464	Beschluss: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: rezidivierendes oder metastasierendes Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (HNSCC))	Population
465	Beschluss: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Tisagenlecleucel (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom)	Population
466	Beschluss: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: CD30+ kutanes T-Zell-Lymphom (CTCL))	Population
467	Beschluss: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Daratumumab (neues Anwendungsgebiet; Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze)	Population
468	Beschluss: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom)	Population
469	Beschluss: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom)	Population
470	Beschluss: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: CD30+ Hodgkin-Lymphom mit erhöhtem Rezidiv oder Progressionsrisiko)	Population
471	Beschluss: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Idelalisib	Population
472	Beschluss: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Teduglutid	Population
473	Beschluss: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Pomalidomid	Population
474	Beschluss: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Ponatinib	Population
475	Beschluss: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Pertuzumab	Population
476	Beschluss: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Brentuximabvedotin	Population
477	Abschlussbericht: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom, Erstlinie)	Population
478	Abschlussbericht: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: CD30+ kutanes T-Zell-Lymphom (CTCL))	Population
479	Abschlussbericht: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Brentuximabvedotin	Population
480	Abschlussbericht: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Teduglutid	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
481	Abschlussbericht: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: rezidivierendes oder metastasierendes Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (HNSCC))	Population
482	Abschlussbericht: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Ponatinib	Population
483	Abschlussbericht: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Pomalidomid	Population
484	Abschlussbericht: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, in Kombination mit Nivolumab, Erstlinienbehandlung)	Population
485	Abschlussbericht: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, in Kombination mit Ipilimumab, Erstlinienbehandlung)	Population
486	Abschlussbericht: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Tisagenlecleucel (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom)	Population
487	Abschlussbericht: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Idelalisib	Population
488	Abschlussbericht: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Daratumumab (neues Anwendungsgebiet; Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze)	Population
489	Abschlussbericht: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Pertuzumab	Population
<i>Suchbegriff: Adcetris</i>		
491	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom, CD30+, Erstlinie)	Population
492	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: Kutanes T-Zell-Lymphom, CD30+)	Population
493	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom, CD30+, erhöhtes Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach Transplantation)	Population
494	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin (Hodgkin-Lymphom, CD30+; Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom)	Population
495	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom)	Population
496	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom)	Population
497	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pertuzumab (Mammakarzinom, HER2+, Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel)	Population
498	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Elotuzumab (Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)	Population
499	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Afatinib	Population
500	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vismodegib	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
501	Beschluss: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom, Erstlinie)	Population
502	Beschluss: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: CD30+ kutanes T-Zell-Lymphom (CTCL))	Population
503	Beschluss: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: CD30+ Hodgkin-Lymphom mit erhöhtem Rezidiv oder Progressionsrisiko)	Population
504	Beschluss: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Trastuzumab Emtansin	Population
505	Beschluss: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Radium-223-dichlorid	Population
506	Beschluss: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Vismodegib	Population
507	Beschluss: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Brentuximabvedotin	Population
508	Abschlussbericht: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom, Erstlinie)	Population
509	Abschlussbericht: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: CD30+ kutanes T-Zell-Lymphom (CTCL))	Population
510	Abschlussbericht: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Brentuximabvedotin	Population
511	Abschlussbericht: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Radium-223-dichlorid	Population
512	Abschlussbericht: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Vismodegib	Population
513	Abschlussbericht: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Trastuzumab Emtansin	Population
<i>Suchbegriff: SGN-35</i>		
514	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom, CD30+, erhöhtes Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach Transplantation)	Population
515	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: Kutanes T-Zell-Lymphom, CD30+)	Population
516	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin (Hodgkin-Lymphom, CD30+; Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom)	Population
517	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom)	Population
518	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom, CD30+, Erstlinie)	Population
519	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom)	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
520	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom)	Population
521	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Bendamustin und Rituximab)	Population
522	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Multiples Myelom, Monotherapie; neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason)	Population
523	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Erneute Nutzenbewertung § 13: Urothelkarzinom, CPS \geq 10, Erstlinie)	Population
524	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Plattenepithelhistologie, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel)	Population
525	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dimethylfumarat (Schubförmig remittierende Multiple Sklerose)	Population
526	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich, PD-L1-Expression \geq 1%, Erstlinie, Monotherapie)	Population
527	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich, PD-L1-Expression \geq 1%, Erstlinie, Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie)	Population
528	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Nicht-Plattenepithelhistologie, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie)	Population
529	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib)	Population
530	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich)	Population
531	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Akute lymphatische B-Zell-Leukämie)	Population
532	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Therapie)	Population
533	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Eribulin (neues Anwendungsgebiet: Liposarkom)	Population
534	Beschluss: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: CD30+ kutanes T-Zell-Lymphom (CTCL))	Population
535	Beschluss: Kinder-Richtlinie: Screening auf kritische angeborene Herzfehler mittels Pulsoxymetrie bei Neugeborenen	Population
536	Beschluss: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Idelalisib	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
537	Beschluss: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Brentuximabvedotin	Population
538	Abschlussbericht: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Brentuximabvedotin	Population
539	Abschlussbericht: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: CD30+ kutanes T-Zell-Lymphom (CTCL))	Population
540	Abschlussbericht: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Idelalisib	Population
541	Abschlussbericht: Kinder-Richtlinie: Screening auf kritische angeborene Herzfehler mittels Pulsoxymetrie bei Neugeborenen	Population
<i>Suchbegriff: SGN35</i>		
542	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom, CD30+, erhöhtes Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach Transplantation)	Population
543	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom, CD30+, Erstlinie)	Population
544	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: Kutanes T-Zell-Lymphom, CD30+)	Population
545	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin (Hodgkin-Lymphom, CD30+; Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom)	Population
546	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom)	Population
547	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Crizotinib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ROS1+)	Population
548	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Crizotinib (Neubewertung nach Fristablauf: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ALK+, vorbehandelte Patienten)	Population
549	Beschluss: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Brentuximabvedotin	Population
550	Abschlussbericht: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Brentuximabvedotin	Population
<i>Suchbegriff: cAC10-vcMMAE</i>		
551	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom, CD30+, Erstlinie)	Population
552	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom, CD30+, erhöhtes Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach Transplantation)	Population
553	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: Kutanes T-Zell-Lymphom, CD30+)	Population
554	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin (Hodgkin-Lymphom, CD30+; Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom)	Population
<i>Suchbegriff: cAC10vcMMAE</i>		

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

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
555	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom, CD30+, Erstlinie)	Population
556	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom, CD30+, erhöhtes Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach Transplantation)	Population
557	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: Kutanes T-Zell-Lymphom, CD30+)	Population
558	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin (Hodgkin-Lymphom, CD30+; Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom)	Population
<i>Suchbegriff: L01XC12</i>		
559	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom)	Population
560	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom, CD30+, Erstlinie)	Population
561	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich)	Population
562	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom, CD30+, erhöhtes Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach Transplantation)	Population
563	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: Kutanes T-Zell-Lymphom, CD30+)	Population
564	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin (Hodgkin-Lymphom, CD30+; Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom)	Population
565	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pertuzumab (Mammakarzinom, HER2+, Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel)	Population
566	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom)	Population
<i>Suchbegriff: 7XL5ISS668</i>		
567	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom, CD30+, erhöhtes Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach Transplantation)	Population
568	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: Kutanes T-Zell-Lymphom, CD30+)	Population
569	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom, CD30+, erhöhtes Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach Transplantation)	Population
570	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: Kutanes T-Zell-Lymphom, CD30+)	Population
571	Beschluss: Abnahme des Abschlussberichts der Institution nach § 137a SGB V (a.F.): Entwicklungen für ein sektorenübergreifendes Qualitätssicherungsverfahren zur Versorgung von volljährigen Patienten und Patientinnen mit Schizophrenie, schizotypen und wahnhaften Störungen	Population

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-96 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-96 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ECHELON-2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Primäres Studienziel</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) zwischen den beiden Behandlungsgruppen entsprechend der Beurteilung durch ein unabhängiges Prüfkomitee (IRF) <p><u>Sekundäre Studienziele</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Vergleich des PFS per IRF zwischen den beiden Behandlungsgruppen für Patienten mit sALCL Vergleich der Remissionsraten nach Abschluss der Studienbehandlung gemäß IRF zwischen den beiden Behandlungsgruppen Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) zwischen den beiden Behandlungsgruppen Beurteilung von Sicherheit und Verträglichkeit in den beiden Behandlungsgruppen <p><u>Weitere Studienziele</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Beurteilung der Inanspruchnahme medizinischer Leistungen und Berechnung von Nutzwerten (Utility Values) Charakterisierung der Inzidenz antitherapeutischer Antikörper (ATA) gegen Brentuximab Vedotin Lebensqualität gemessen mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) core quality of life Fragebogen (QLQ-C30) und dem European Quality of Life 5-Dimensional (EQ-5D) <p>Statistische Hypothesen</p> <p><u>Nullhypothese</u></p> <p>Der Anteil der Patienten, die ein PFS gemäß IRF erreichen, ist in Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe nicht höher als in der Kontrollgruppe (CHOP):</p> $H_0 = \lambda_{\text{Experimental arm}} / \lambda_{\text{Standard-of-Care arm}} \geq 1$ <p>Die alternative Hypothese lautet, dass das PFS gemäß IRF in der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe besser ist als in der Kontrollgruppe (CHOP): $HA = \lambda_{\text{Experimental arm}} / \lambda_{\text{Standard-of-Care arm}} < 1$</p> <p><u>Wichtigste getestete sekundäre Hypothesen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Anteile der Patienten mit sALCL, die ein PFS gemäß IRF erreichen, unterscheiden sich zwischen Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und der Kontrollgruppe (CHOP) nicht. • Objektive Ansprechrate und vollständige Remissionsrate (CR) gemäß IRF unterscheiden sich zwischen Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und der Kontrollgruppe (CHOP) nicht. • Das Gesamtüberleben unterscheidet sich zwischen Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe und der Kontrollgruppe (CHOP) nicht.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte, multizentrische Parallelgruppen-Studie (Phase III)</p> <p>Stratifizierung nach Diagnose (ALK-positive sALCL versus alle anderen histologischen Typen) und IPI-Skala (IPI-Score 0-1; IPI-Score 2-3; IPI-Score 4-5)</p> <p>Randomisierung im Verhältnis 1:1 zu 6-8 Zyklen Brentuximab Vedotin plus CHP oder 6-8 Zyklen CHOP. Brentuximab Vedotin bzw. Vincristin wurden verblindet, placebokontrolliert und in Double-Dummy-Technik verabreicht.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Der Originalprüfplan der Studie ECHELON-2 wurde am 28. Juni 2012 gebilligt und danach durch 4 Amendments modifiziert. Amendment 1 erfolgte vor dem Einschluss des ersten Patienten am 24. Januar 2013.</p> <p>Amendment 1 vom 27.09.2012</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausschluss von Patienten mit bekannter HIV- oder Hepatitis-Infektion oder vermuteter Hepatitis C-Infektion • EKG oder Äquilibrium-Radionuklid-Ventrikulographie wurden zu den Screening-Untersuchungen hinzugefügt • Klarstellung des UE-Berichtsverfahrens für Schwangerschaften, die während der Behandlung auftreten • Wegfall der Interim-Wirksamkeitsanalyse <p>Amendment 2 vom 31.01.2013</p> <ul style="list-style-type: none"> • Definition niedrigerer Grenzwerte für die absoluten Neutrophilen- und Thrombozytenzahlen als Einschlusskriterien • Verlängerung der geforderten Kontrazeptionsdauer nach Behandlungsende • Ausschluss von Patienten mit der demyelinisierenden Form des Morbus Charcot-Marie-Tooth (Hereditäre motorisch-sensible Neuropathie Typ I), von Patienten mit Doxorubicin-Vortherapie (oder andere Anthrazykline), die die komplette kumulative Dosis erhalten hatten, und von Patienten mit bekannter Urin-Abfluss-Obstruktion • Hinzufügung der objektiven Ansprechrate (ORR) als sekundären Endpunkt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Klarstellung der lokalen Beschaffung von Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison <p>Amendment 3 vom 05.03.2015</p> <ul style="list-style-type: none"> Ersatz des medizinischen Monitors und der entsprechenden Kontaktinformation Erhöhung der Zahl der einzuschließenden Patienten von 300 auf 450 Patienten Hinzufügung der Sammlung von Daten zur Inanspruchnahme medizinischer Leistungen bis zu 30 Monate nach Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation <p>Amendment 4 vom 15.05.2018</p> <ul style="list-style-type: none"> Spezifizierung, dass die primäre Analyse des PFS per IRF entweder nach Erreichen von insgesamt 238 PFS-Ereignissen in der ITT-Population erfolgt oder im August 2018, falls bis zu diesem Zeitpunkt keine 238 PFS-Ereignisse aufgetreten sind.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Patienten mit neu diagnostiziertem, CD30-positivem, reifem T-Zell-Lymphom entsprechend der revidierten europäisch-amerikanischen WHO-Lymphom-Klassifikation aus dem Jahre 2008 (37). Folgende Histologien kamen infrage: <ul style="list-style-type: none"> ALK-positives sALCL mit einem IPI-Score größer oder gleich zwei ALK-negatives sALCL PTCL-NOS Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom (AITL) Adulte T-Zell-Leukämie/Lymphom (ATLL; nur HTLV-1-positiv akute Form oder HTLV-1-positiver Lymphomtyp) Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom (EATL) Hepatosplenisches T-Zell-Lymphom Fluorodesoxyglucose (FDG) anreichernde Erkrankung gemäß PET plus messbare Erkrankung von mindestens 1,5 cm gemäß CT, beurteilt durch den lokalen Radiologen Alter größer oder gleich 18 Jahre ECOG-Performance-Status kleiner oder gleich zwei Die folgenden Ausgangs-Laborcharakteristika: <ul style="list-style-type: none"> Bilirubin $\leq 1,5$-facher oberer Normwert oder ≤ 3-facher oberer Normwert für Patienten mit Morbus Gilbert-Meulengracht oder dokumentierter hepatischer Lymphombeteiligung ALT und AST ≤ 3-facher Normwert oder ≤ 5-facher oberer Normwert für Patienten mit dokumentierter hepatischer Lymphombeteiligung Serum-Kreatinin ≤ 2-facher oberer Normwert Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1.000/\mu\text{L}$ (sofern keine dokumentierte Lymphombeteiligung des Knochenmarks vorliegt) Thrombozytenzahl $\geq 50.000/\mu\text{L}$ (sofern keine dokumentierte Lymphombeteiligung des Knochenmarks vorliegt)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>6. Frauen im gebärfähigen Alter müssen einen negativen β-HCG-Schwangerschaftstest innerhalb von 7 Tagen vor Erhalt der ersten Dosis der Studienbehandlung aufweisen und müssen der Verwendung einer effektiven kontrazeptiven Methode während der Studie und für wenigstens 6 Monate nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikamente zustimmen. Frauen im nicht gebärfähigen Alter sind Frauen, die seit mindestens einem Jahr postmenopausal sind, eine bilaterale Tubenligatur hatten oder eine Hysterektomie hatten.</p> <p>7. Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen der Verwendung einer effektiven kontrazeptiven Methode während der Studie und für 6 Monate nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation zustimmen.</p> <p>8. Patienten oder ihr gesetzlicher Vertreter müssen der Teilnahme an der Studie nach Aufklärung zugestimmt haben.</p> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <p>1. Anamnese eines anderen invasiven Karzinoms, eines hämatologischen Malignoms oder eines myelodysplastischen Syndroms falls diese Erkrankungen nicht seit mindestens drei Jahren in Remission sind</p> <p>2. Aktuelle Diagnose einer der folgenden Erkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primär kutane CD30-positive T-Zell lymphoproliferative Erkrankung oder Lymphom. Kutane ALCL mit extrakutaner Tumorausbreitung jenseits der lokoregionären Lymphknoten können eingeschlossen werden (eine vorausgegangene Monotherapie der kutanen oder lokoregionären Erkrankung ist zulässig). • Mycosis fungoides (MF) einschließlich transformierter MF <p>3. Anamnese einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML)</p> <p>4. Zerebrale und meningeale Erkrankung in Zusammenhang mit dem zugrundeliegenden Lymphom</p> <p>5. Vorherige Therapie mit Brentuximab Vedotin</p> <p>6. Periphere Neuropathie \geq Grad 2 (gemäß NCI CTCAE, Version 4,03) oder Patienten mit des Morbus Charcot-Marie-Tooth (Hereditäre motorisch-sensible Neuropathie Typ I)</p> <p>7. Linksventrikuläre Ejektionsfraktion kleiner als 45 % oder symptomatische kardiale Erkrankung (einschließlich symptomatischer ventrikulärer Dysfunktion, symptomatischer koronare arterieller Erkrankung und symptomatischer Arrhythmien), oder Myokardinfarkt während der letzten 6 Monate oder vorausgegangene Therapie mit der kompletten kumulativen Dosis von Doxorubicin oder anderer Anthrazykline</p> <p>8. Jede aktive dritt- oder höhergradige (gemäß NCI CTCAE, Version 4,03) virale, bakterielle oder Pilz-Infektion innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung; jede bekannte Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus, positiver HbsAg-Status oder bekannte oder vermutete Hepatitis C-Infektion</p> <p>9. Aktuelle Therapie mit anderen systemischen antineoplastischen Substanzen oder mit anderen Prüfpräparaten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>10. Schwangere oder stillende Frauen</p> <p>11. Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber einem Bestandteil in einer Arzneimittelformulierung der Studienmedikation</p> <p>12. Patienten mit bekannter Urinabfluss-Obstruktion</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor: Seattle Genetics Inc, 21823 30th Drive SE, Bothell, WA 98021, USA</p> <p>Collaborator: Millennium Pharmaceuticals, Inc (seit 2012 Takeda Oncology), 40 Landsdowne Street, Cambridge, MA USA 02139</p> <p>Multinationale Studie mit 132 Zentren (einschließlich 4 Satellitenzentren) in Asien/Pazifik (Australien, Japan, Südkorea, Taiwan), Europa (Dänemark, Deutschland, Frankreich, Italien, Polen, Rumänien, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn, Vereinigtes Königreich), dem Nahen Osten (Israel) und Nordamerika (Kanada, Vereinigte Staaten) schlossen Patienten ein.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Behandlung erfolgte in sechs bis acht 21-tägigen Zyklen. Die Patienten wurden randomisiert und stratifiziert (ALK-positives sALCL versus alle anderen histologischen Typen sowie nach IPI-Score 0-1 vs. 2-3 vs. 4-5) im Verhältnis 1:1 einem der folgenden beiden Therapiearme zugeteilt:</p> <p>Experimenteller Arm (BV+CHP): Brentuximab Vedotin 1,8 mg/kg i.v. an Tag 1 plus Vincristin-Placebo i.v. an Tag 1</p> <p>Standard of Care-Arm (CHOP): Vincristin 1,4 mg/m² i.v. (die Dosis wurde bei 2 mg gekappt) an Tag 1 plus Brentuximab Vedotin-Placebo i.v. an Tag 1</p> <p>Alle Patienten der beiden Studienarme erhielten an den Tagen 1 eines jeden Zyklus zusätzlich 750 mg/m² Cyclophosphamid i.v. sowie 50 mg/m² Doxorubicin i.v. Prednison in einer Dosis von 100 g oral wurde allen Patienten an den Tagen 1-5 (±1 Tag) verabreicht.</p> <p>Doxorubicin konnte entsprechend der lokalen Standards auch über 48 Stunden verabreicht werden. Die Herstellung der Placebo-Lösungen erfolgte durch den lokalen Apotheker.</p> <p>Dosismodifikationen von Brentuximab Vedotin/Vincristin, Cyclophosphamid, Doxorubicin oder Prednison aufgrund von hämatologischen und nicht-hämatologischen Toxizitäten waren gemäß lokalen Standards nach Ermessen des Prüfarztes erlaubt. Bei Auftreten behandlungsassoziierter Neuropathien wurde das folgende Vorgehen empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grad 1: Fortsetzen der Studienbehandlung mit derselben Dosis • Grad 2, sensorische Neuropathie: Fortsetzen der Studienbehandlung mit derselben Dosis • Grad 2, motorische Neuropathie: Reduktion der Dosis von Brentuximab Vedotin/Vincristin^a • Grad 3, sensorische Neuropathie: Reduktion der Dosis von Brentuximab Vedotin/Vincristin^a • Grad 3, motorische Neuropathie: Abbruch der Behandlung mit Brentuximab Vedotin/Vincristin • Grad 4: Abbruch der Behandlung mit Brentuximab Vedotin/Vincristin <p>^a Um Verblindung aufrechtzuerhalten wurden die Dosen der verblindeten Studienmedikamente in folgender Weise reduziert:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		1,2 mg/kg Brentuximab Vedotin bzw. 1 mg Vincristin
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäres Zielkriterium</u></p> <p>Primärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie ECHELON-2 war das progressionsfreie Überleben (PFS) entsprechend der Beurteilung durch das IRF. Die Erfassung der Lymphom-Progression erfolgte entsprechend der revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome gemäß Cheson et al. 2007 (7).</p> <p>Zur Beurteilung des Krankheitsstatus erfolgte bei jeder Visite eine klinische Untersuchung. PET- und CT-Untersuchungen (Brust, Nacken, Abdomen, Becken) wurden zu Studienbeginn, zu Zyklus 4 (Tag 15-21) und während des letzten geplanten Behandlungszyklus (Tag 15-21) durchgeführt. PET/CT-Untersuchungen bei EoT waren nur gefordert, wenn diese Untersuchungen während des letzten Behandlungszyklus nicht durchgeführt worden waren. Bei den Untersuchungen nach Abschluss der Behandlung waren CT-Untersuchungen vorgesehen (alle 3 Monate während der ersten 24 Monate nach Applikation der letzten Dosis der Studienmedikation, danach alle 6 Monate). Weitere CT- und/oder PET-Untersuchungen konnten bei klinischer Indikation wie z.B. bei vermuteter Krankheitsprogression erfolgen.</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS gemäß IRF von Patienten mit sALCL • Komplette Remissionsrate (CR) gemäß IRF nach Abschluss der Studienbehandlung • Gesamtüberleben (OS) • Objektive Ansprechrate (ORR) nach Abschluss der Studienbehandlung • Typ, Inzidenz, Schweregrad, schwerwiegend (ja/nein) und Assoziation mit der Studienmedikation von unerwünschten Ereignissen (UE) • Laboranomalien <p><u>Weitere Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz antitherapeutischer Antikörper (ATA) gegen Brentuximab Vedotin • Inanspruchnahme medizinischer Leistungen basierend auf der Anzahl der Kontakte mit medizinischen Einrichtungen • Lebensqualität gemessen mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 und EQ-5D
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Amendment 2: Im Amendment 2 am 31. Januar 2013 (kurz nach Einschluss des ersten Patienten am 24. Januar 2013) wurde die objektive Ansprechrate (ORR) als sekundärer Endpunkt ergänzt.</p> <p>Amendment 3: Im Amendment 3 vom 5. März 2015 wurde festgelegt, dass Daten zur Inanspruchnahme medizinischer Leistungen bis zu 30 Monate nach Applikation der ersten Dosis der Studienmedikation gesammelt werden sollen.</p> <p>Amendment 4: Im Amendment 4 vom 15. Mai 2018 wurde festgelegt, dass die primäre Analyse des PFS entweder nach Erreichen von 238 Ereignissen in der ITT-Population oder im August 2018, falls bis dahin keine 238 PFS-Ereignisse aufgetreten sind, durchgeführt wird.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Es wurde angenommen, dass während einer Rekrutierungsphase von 42 Monaten etwa 11 Patienten pro Monat in die Studie aufgenommen werden können. Weiterhin wurde angenommen, dass eine 18-monatige Beobachtungsphase im Anschluss an die Aufnahme des letzten Patienten erforderlich ist, um bei einer 5 %igen Drop out-Rate die präspezifizierte Anzahl von 238 PFS-Ereignissen zu beobachten.</p> <p>Um eine Hazard Ratio von 0,689 (medianes PFS von 23,9 Monaten mit BV+CHP versus 16,5 Monate mit CHOP) bei Verwendung eines Log-Rank-Tests mit >80 % Aussagekraft und einem einseitigen Alpha-Level von 0,025 zu erreichen, sind 238 Ereignisse erforderlich. Dafür ist die Randomisierung von etwa 450 Patienten notwendig.</p> <p>Zusätzlich wurde infolge einer Forderung der EMA im Rahmen des Zulassungsverfahrens bei r/r ALCL-Patienten festgelegt, dass 75 % (+/-5 %) der Patienten (d.h. 338 +/-23 Patienten) gemäß zentralem pathologischem Befund die Diagnose sALCL aufweisen sollen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Für die Studie war nach Abschluss der randomisierten Studienbehandlung von 50 % der Patienten eine formale Interim-Analyse geplant, um die Sinnhaftigkeit einer Fortsetzung der Studie zu überprüfen. Die Analyse basierte auf Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten mit Fokus auf der vollständigen Remission (CR).</p> <p>Die Interim-Analyse für Sinnhaftigkeit erfolgte am 31. Mai 2015. Zu diesem Zeitpunkt hatten 201 Patienten die Studienbehandlung abgeschlossen. Sicherheitsdaten waren für die ersten 293 in die Studie eingeschlossenen Patienten verfügbar. Sponsor, Prüfarzte, Patienten und IRF blieben in Bezug auf die Behandlungszuordnung verblindet. Nach der Analyse empfahl das IDMC dem Sponsor die Studie wie geplant fortzusetzen.</p> <p>Die Studie konnte jederzeit vom Sponsor vorzeitig beendet werden.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte zentral im Verhältnis 1:1 zu den Behandlungsgruppen BV plus CHP bzw. CHOP. Jedem Patienten wurde zentral eine spezielle Randomisierungsnummer zugeordnet.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde nach histologischem Subtyp (ALK-positives sALCL versus alle anderen Subtypen) und nach IPI-Score (0-1 vs. 2-3 vs. 4-5) stratifiziert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p>Die Verblindung wurde durch eine Doppel-Dummy-Technik sichergestellt. Die Patienten der BV+CHP-Gruppe erhielten Brentuximab Vedotin plus Placebo (für Vincristin), die Patienten der CHOP-Gruppe erhielten Vincristin plus Placebo (für Brentuximab Vedotin).</p> <p>An jedem Studienzentrum stellte der Apotheker die verblindeten Studienmedikamente und ihren Placeboersatz her.</p>

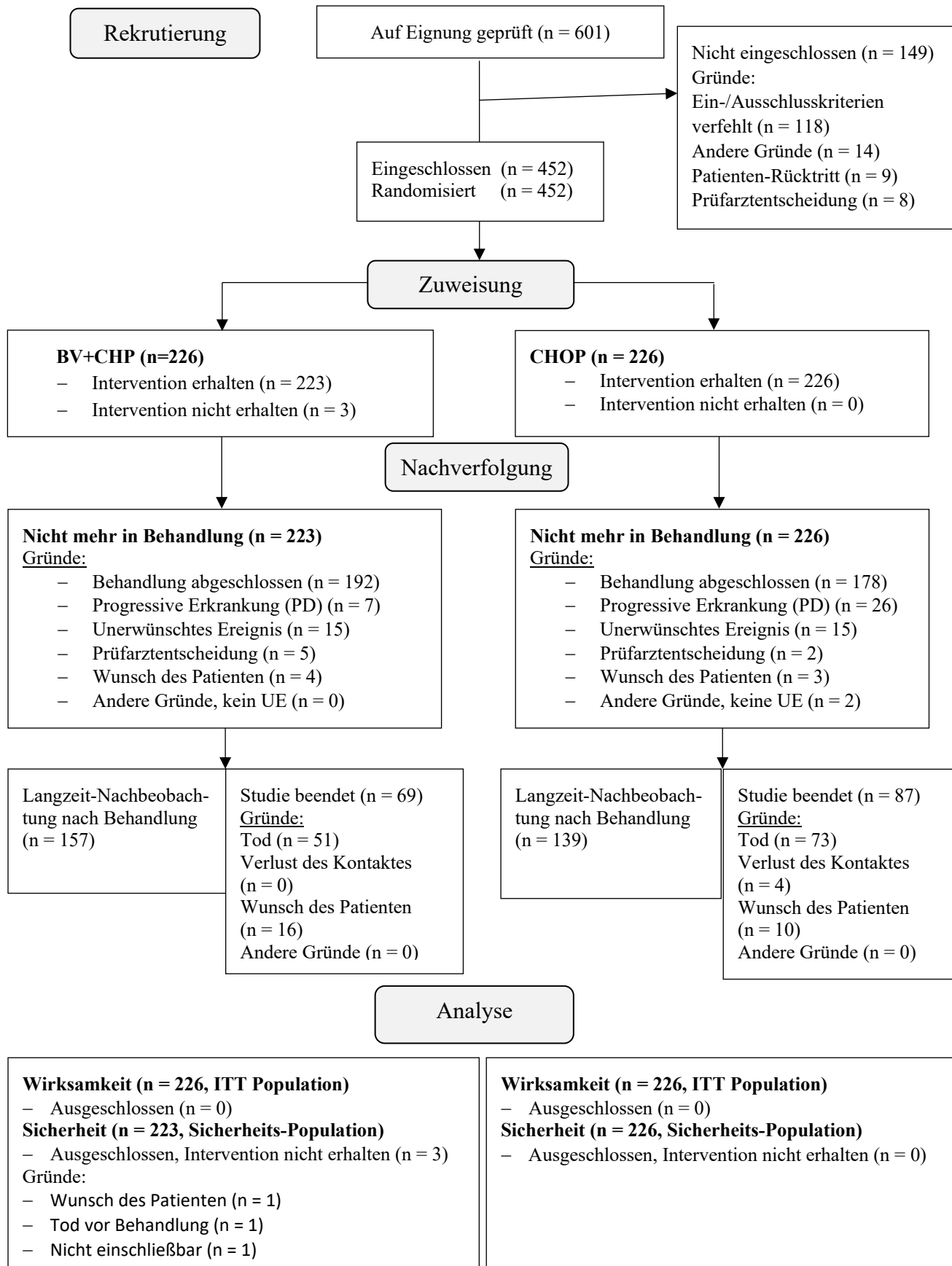
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungsliste wurde vom Sponsor (Seattle Genetics Inc.) erstellt. Die Aufnahme der Patienten in die Studie erfolgte durch die Prüfarzte. Die Gruppenzuteilung der Patienten erfolgte mit einem IWRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Patienten, Prüfarzte und die Endpunkt-Beurteiler des IRF waren verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Verblindung wurde durch eine Doppel-Dummy-Technik sichergestellt. Die Patienten der BV+CHP-Gruppe erhielten Brentuximab Vedotin plus Placebo (für Vincristin), die Patienten der CHOP-Gruppe erhielten Vincristin plus Placebo (für Brentuximab Vedotin).
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Das PFS wurde mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt. Der stratifizierte Log-Rank-Test (Stratifizierungsfaktoren: ALK-positives sALCL: Ja/Nein; IPI Score: 0-1/2-3/4-5) ohne Adjustierung für Kovariablen wurde für die primäre Berechnung der PFS-Unterschiede zwischen den experimentellem und dem Kontrollarm in der ITT-Analyse unter Verwendung eines einseitigen $\alpha=0,025$ verwendet. Alle in die Datenbasis eingegebenen Ereignisse, die Quelldaten-verifiziert waren, waren bei der Analyse des PFS zu berücksichtigen, selbst wenn es mehr als 238 waren. Kaplan-Meier-Kurven, die das PFS in 2 Armen darstellen, waren zu generieren. Zusätzlich wurden das mediane PFS und die PFS-Wahrscheinlichkeit ab 3 Monate bis zum Ende der Nachbeobachtung in dreimonatigen Intervallen berichtet. Die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle für medianes PFS und das PFS in dreimonatlichen Intervallen wurde mit der komplementären log-log-Transformation berechnet. Die weiteren Time to event-Endpunkte (z.B. Gesamtüberleben) wurden in vergleichbarer Weise analysiert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Im Statistischen Analyseplan wurden die folgenden Subgruppenanalysen definiert: <ul style="list-style-type: none"> • Alter (18–64 Jahre, ≥ 65 Jahre) • Alter (<60 Jahre, ≥ 60 Jahre)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (männlich, weiblich) • Ethnie • Geographische Region • Gewichtskategorie zu Baseline (<70, 70–<100, und 100+ kg) • Vorausgegangenes kutanes ALCL (Ja/Nein) • Baseline ECOG-Performancestatus (0, 1, oder 2) • Krankheitsindikation (histologischer Subtyp) • ALK-Status (positiv, negativ) bei sALCL-Patienten • Krankheitsstadium (Stadium I, Stadium II, Stadium III, Stadium IV) • Internationaler prognostischer Index (IPI)-Score (0, 1, 2, 3, 4, 5); <ul style="list-style-type: none"> ○ für alle Patienten ○ für ALK+ sALCL-Patienten ○ für ALK- sALCL-Patienten • Randomisierungsstrata: <ul style="list-style-type: none"> ○ IPI-Score 0–1 und histologische Typen außer ALK-positives sALCL ○ IPI-Score 2–3 und histologische Typen außer ALK-positives sALCL ○ IPI-Score 2–3 und ALK-positives sALCL ○ IPI-Score 4–5 und histologische Typen außer ALK-positives sALCL ○ IPI-Score 4–5 und ALK-positives sALCL • Maligne kutane Läsionen zu Baseline (ja, nein) • Knochenmarkbeteiligung zu Baseline (ja, nein) • Patienten mit durch zentrale Pathologie bestätigtem histologischen Subtyp • Patienten mit durch zentrale Pathologie bestätigter CD30-Expression • Patienten mit und ohne konsolidierende autologe oder allogene Stammzelltransplantation • Anzahl der erhaltenen Zyklen der Studienbehandlung (≤6 Zyklen, >6 Zyklen)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	601 Patienten wurden für die Aufnahme in die Studie gescreent. 149 Patienten wurden als Screening-Failures eingestuft. Die übrigen 452 Patienten wurden randomisiert.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden,	a) BV+CHP: n = 226 CHOP: n = 226 b) BV+CHP: n = 223 CHOP: n = 226 c) BV+CHP: n = 226 CHOP: n = 226

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/ Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	
13b	<p>Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen</p>	<p>Patienten, die die maximale Zahl Behandlungszyklen gemäß Prüfplan erhalten haben:</p> <p>BV+CHP: n = 192 CHOP: n = 178</p> <p>Patienten, die die Studienbehandlung abgebrochen haben</p> <p>BV+CHP: n = 31</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressive Erkrankung (PD) (n = 7) • Unerwünschtes Ereignis (n = 15) • Prüfarztentscheidung (n = 5) • Wunsch des Patienten (n = 4) • Andere Gründe, kein UE (n = 0) <p>Patienten, die die Studienbehandlung abgebrochen haben</p> <p>CHOP: n = 48</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressive Erkrankung (PD) (n = 26) • Unerwünschtes Ereignis (n = 15) • Prüfarztentscheidung (n = 2) • Wunsch des Patienten (n = 3) • Andere Gründe, kein UE (n = 2) <p>Aus der Studie ausgeschiedene Patienten</p> <p>BV-CHP: n = 69</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wunsch des Patienten (n = 16) • Verlust des Kontaktes (n = 0) • Tod (n = 51) • Andere Gründe (n = 2) <p>Aus der Studie ausgeschiedene Patienten</p> <p>CHOP: n = 87</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wunsch des Patienten (n = 10) • Verlust des Kontaktes (n = 4) • Tod (n = 73) • Andere Gründe (n = 0) <p>Randomisierte ausgeschlossene Patienten</p> <p>BV+CHP</p> <p>ITT-Population: n = 226</p> <p>Aus der Analyse ausgeschlossen: n = 0</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sicherheitspopulation: n = 223 Aus der Analyse ausgeschlossen: n = 3</p> <p>CHOP ITT-Population: n = 226 Aus der Analyse ausgeschlossen: n = 0 Sicherheitspopulation: n = 226 Aus der Analyse ausgeschlossen: n = 0</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Der erste Patient unterzeichnete am 24. Januar 2013 die Einverständniserklärung. Die letzte Patientenvisite vor dem Datenschnitt erfolgte am 15. August 2018.</p> <p>Der Datenschnitt für die finale Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts PFS erfolgte am 15. August 2018. Das Schließen der Datenbasis für den klinischen Studienbericht erfolgte am 20.09.2018. Der klinische Studienbericht wurde am 15. Oktober 2018 abgeschlossen.</p> <p>Auf Anforderung der Zulassungsbehörde EMA erfolgte am 25.09.2019 ein weiterer Datenschnitt.</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant durchgeführt und analysiert. Die Studie war ereignisgesteuert (238 PFS-Ereignisse) und wurde wie präspezifiziert am 15. August 2018 beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-97 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ECHELON-2

Studie: ECHELON-2

Tabelle: Liste der für die Bewertung der Studie ECHELON-2 (SGN35-014) herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Prüfplan der Studie (CSP) Seattle Genetics, Inc. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of brentuximab vedotin and CHP (A+CHP) versus CHOP in the frontline treatment of patients with CD30-positive mature T-cell Lymphomas Clinical Study Protocol SGN35-014, Amendment 4 vom 15. Mai 2018 (38)	A
Klinischer Studienbericht (CSR) Seattle Genetics, Inc. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of brentuximab vedotin and CHP (A+CHP) versus CHOP in the frontline treatment of patients with CD30-positive mature T-cell lymphomas Clinical Study Report SGN35-014 vom 15.10.2018 (16)	B
Statistischer Analyseplan (SAP) Seattle Genetics, Inc. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of brentuximab vedotin and CHP (A+CHP) versus CHOP in the frontline treatment of patients with CD30-positive mature T-cell lymphomas Statistical Analysis Plan, Version 5 vom 15. Mai 2018 (14)	C
Zusatzanalysen Studie ECHELON-2 Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG, Juni 2020 (15)	D

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde zentral durchgeführt.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zubereitung der verblindeten Studienmedikation (Brentuximab Vedotin, Placebo für Brentuximab Vedotin/ Vincristin, Placebo für Vincristin) erfolgte durch den Apotheker. Durch die Doppel-Dummy-Technik wurde die Verblindung von Patienten und Behandlern aufrechterhalten.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde in einem doppelblinden, Doppel-Dummy-Design durchgeführt. Dabei erhielten die Patienten verblindet entweder Brentuximab Vedotin plus Placebo (für Vincristin) oder Vincristin plus Placebo (für Brentuximab Vedotin). Zusätzlich erhielten alle Patienten Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde in einem doppelblinden, Doppel-Dummy-Design durchgeführt. Dabei verabreichten die Behandler den Patienten verblindet entweder Brentuximab Vedotin plus Placebo (für Vincristin) oder Vincristin plus Placebo (für Brentuximab Vedotin). Zusätzlich erhielten alle Patienten Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

ECHELON-2 war eine aktiv kontrollierte, randomisierte, doppelblinde Doppel-Dummy Parallelgruppenstudie. Die Randomisierung wurde zentral durchgeführt. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt und die Gruppenzuteilung war verdeckt. Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Das doppelblinde Studiendesign wurde mit einer Doppel-Dummy-Technik realisiert. Die Patienten der BV+CHP-Gruppe erhielten zusätzlich ein Placebo anstelle von Vincristin, während in der CHOP-Gruppe zusätzlich ein Placebo anstelle von Brentuximab Vedotin verabreicht wurde.

Das Ansprechen auf die Therapie und der Krankheitsstatus wurden von einem für die Behandlungsallokation verblindeten unabhängigen Prüfkomitee (IRF) entsprechend den revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome beurteilt (7). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es ergaben sich keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotential der Studie ECHELON-2 auf Studienebene als niedrig eingestuft. (A, B, C, D)

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ECHELON-2 war eine doppelblinde Doppel-Dummy-Studie. Alle behandelnden Personen einschließlich der Endpunkterheber und der Mitglieder des unabhängigen Prüfkomitees, das das Krankheitsansprechen beurteilte, waren für die Behandlungsallokation verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Die Erhebung des Endpunktes Gesamtüberlebens erfolgte wie geplant. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft. (A, B, C, D)

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ECHELON-2 war eine doppelblinde Doppel-Dummy-Studie. Alle behandelnden Personen einschließlich der Endpunkterheber und der Mitglieder des unabhängigen Prüfkomitees, das das Krankheitsansprechen beurteilte, waren für die Behandlungsallokation verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie ECHELON-2 war eine doppelblinde, aktiv kontrollierte, randomisierte Doppel-Dummy-Studie. Patienten, behandelnde Ärzte und IRF waren für die Behandlungsallokation des Patienten verblindet. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte wie geplant. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt progressionsfreies Überleben wird deshalb insgesamt als niedrig eingestuft. (A, B, C, D)

Endpunkt: Ansprechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ECHELON-2 war eine doppelblinde Doppel-Dummy-Studie. Alle behandelnden Personen einschließlich der Endpunkterheber und der Mitglieder des unabhängigen Prüfkomitees, das das Krankheitsansprechen beurteilte, waren für die Behandlungsallokation verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Endpunktkomponenten CR und ORR wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Endpunktkomponente DOR wurde nur bei Patienten mit CR/PR erhoben, d.h. das ITT-Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie ECHELON-2 war eine doppelblinde, aktiv kontrollierte, randomisierte Doppel-Dummy-Studie. Patienten, behandelnde Ärzte und IRF waren für die Behandlungsallokation des Patienten verblindet. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Erhebung des Endpunktes Ansprechens erfolgte wie geplant. Das Ansprechen wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt (CR, ORR) und die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotential für die Endpunktkomponenten vollständige Remission (inkl. der Subanalyse bei Patienten mit B-Symptomen zu Baseline) und objektive Ansprechrate (ORR) wird als niedrig eingestuft. Die Dauer des Ansprechens (DOR) wurde ausschließlich bei Patienten mit CR oder PR erhoben. Aufgrund der damit verbundenen Verletzung des ITT-Prinzips wird das Verzerrungspotential für die Endpunktkomponente DOR als hoch eingestuft. (A, B, C, D)

Endpunkt: Autologe Stammzelltransplantation**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ECHELON-2 war eine doppelblinde Doppel-Dummy-Studie. Alle behandelnden Personen einschließlich der Endpunkterheber und der Mitglieder des unabhängigen Prüfkomitees, das das Krankheitsansprechen beurteilte, waren für die Behandlungsallokation verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Indikationsstellung zur ASCT erfolgte nicht bei Randomisierung (es wurde lediglich bei Randomisierung festgehalten, ob der Patienten grundsätzlich für eine ASCT infrage kommt) sondern erst nach der Behandlung im Falle einer entsprechenden Remission patientenindividuell und entsprechend der Behandlungsstrategie des jeweiligen Prüfzentrums durch die Prüfarzte.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie ECHELON-2 war eine doppelblinde, aktiv kontrollierte, randomisierte Doppel-Dummy-Studie. Patienten, behandelnde Ärzte und IRF waren für die Behandlungsallokation des Patienten verblindet. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. In die Analyse der Rate der Patienten mit ASCT gingen alle Patienten der ITT-Population ein. Die Indikationsstellung zur ASCT erfolgte nicht bei Randomisierung (es wurde lediglich bei

Randomisierung festgehalten, ob der Patienten grundsätzlich für eine ASCT infrage kommt) sondern erst nach der Behandlung im Falle einer entsprechenden Remission patientenindividuell und entsprechend der Behandlungsstrategie des jeweiligen Prüfzentrums durch die Prüfarzte. Das Verzerrungspotential wird als niedrig eingestuft. (A, B, C, D)

Endpunkt: Rezidive**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ECHELON-2 war eine doppelblinde Doppel-Dummy-Studie. Alle behandelnden Personen einschließlich der Endpunkterheber und der Mitglieder des unabhängigen Prüfkomitees (IRF), das den Krankheitsstatus (Ansprechen, Rezidiv, Krankheitsprogress) beurteilte, waren für die Behandlungsallokation verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunkts wurden nur Patienten mit vollständiger Remission (CR) bei Behandlungsende (EOT) berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie ECHELON-2 war eine doppelblinde, aktiv kontrollierte, randomisierte Doppel-Dummy-Studie. Patienten, behandelnde Ärzte und IRF waren für die Behandlungsallokation des Patienten verblindet. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Erhebung der Rezidiv-Endpunkte (Zeit bis zum Rezidiv; rezidivfreies Überleben) erfolgte post hoc ausschließlich bei Patienten mit CR zu EoT. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben und die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Da die Rezidiv-Endpunkte ausschließlich bei Patienten mit vollständiger Remission zum Behandlungsende analysiert wurden (Verletzung des ITT-Prinzips), wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft. (A, B, C, D)

Endpunkt: Ereignisfreies Überleben (EFS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ECHELON-2 war eine doppelblinde Doppel-Dummy-Studie. Alle behandelnden Personen einschließlich der Endpunkterheber und der Mitglieder des unabhängigen Prüfkomitees, das das Krankheitsansprechen bzw. das Rezidiv oder den Krankheitsprogress beurteilte, waren für die Behandlungsallokation verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie ECHELON-2 war eine doppelblinde, aktiv kontrollierte, randomisierte Doppel-Dummy-Studie. Patienten, behandelnde Ärzte und IRF waren für die Behandlungsallokation des Patienten verblindet. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Erhebung des Endpunktes ereignisfreies Überleben (RFS) erfolgte post hoc. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Durch die Berücksichtigung der sALCL-ITT-Population liegt für diese Auswertung kein Randomisierungsbruch vor. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt ereignisfreies Überleben wird als niedrig eingestuft. (A, B, C, D)

Endpunkt: Nachhaltige CR**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ECHELON-2 war eine doppelblinde Doppel-Dummy-Studie. Alle behandelnden Personen einschließlich der Endpunkterheber und der Mitglieder des unabhängigen Prüfkomitees, das das Krankheitsansprechen bzw. das Rezidiv oder den Krankheitsprogress beurteilte, waren für die Behandlungsallokation verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie ECHELON-2 war eine doppelblinde, aktiv kontrollierte, randomisierte Doppel-Dummy-Studie. Patienten, behandelnde Ärzte und IRF waren für die Behandlungsallokation des Patienten verblindet. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Erhebung des Endpunktes nachhaltige CR erfolgte post hoc in der ITT-Population. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Durch die Berücksichtigung der ITT-Population liegt für diese Auswertung kein Randomisierungsbruch vor. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt nachhaltige CR wird insgesamt als niedrig eingestuft. (A, B, C, D)

Endpunkt: Zeit bis zur vollständigen Besserung der B-Symptomatik**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ECHELON-2 war eine doppelblinde Doppel-Dummy-Studie. Alle behandelnden Personen einschließlich der Endpunkterheber und der Mitglieder des unabhängigen Prüfkomitees, das das Krankheitsansprechen beurteilte, waren für die Behandlungsallokation verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie ECHELON-2 war eine doppelblinde, aktiv kontrollierte, randomisierte Doppel-Dummy-Studie. Patienten, behandelnde Ärzte und IRF waren für die Behandlungsallokation des Patienten verblindet. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Analyse des Endpunktes B-Symptome erfolgte post hoc. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben und die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotential des Endpunkts wird als niedrig eingestuft. (A, B, C, D)

Endpunkt: Symptomskalen (EORTC QLQ-C30)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ECHELON-2 war eine doppelblinde Doppel-Dummy-Studie. Alle behandelnden Personen einschließlich der Endpunkterheber und der Mitglieder des unabhängigen Prüfkomitees, das das Krankheitsansprechen beurteilte, waren für die Behandlungsallokation verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie ECHELON-2 war eine doppelblinde, aktiv kontrollierte, randomisierte Doppel-Dummy-Studie. Patienten, behandelnde Ärzte und IRF waren für die Behandlungsallokation des Patienten verblindet. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die für die Behandlungsallokation verblindeten Patienten füllten bei jeder Visite vor der Durchführung aller anderen Studienaktivitäten die Fragebögen aus. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Symptome wird deshalb insgesamt als niedrig eingestuft. (A, B, C, D)

Endpunkt: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ECHELON-2 war eine doppelblinde Doppel-Dummy-Studie. Alle behandelnden Personen einschließlich der Endpunkterheber und der Mitglieder des unabhängigen Prüfkomitees, das das Krankheitsansprechen beurteilte, waren für die Behandlungsallokation verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie ECHELON-2 war eine doppelblinde, aktiv kontrollierte, randomisierte Doppel-Dummy-Studie. Patienten, behandelnde Ärzte und IRF waren für die Behandlungsallokation des Patienten verblindet. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Erhebung des Endpunktes Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) erfolgte wie vorab im Prüfplan geplant. Die für die Behandlungsallokation verblindeten Patienten füllten bei jeder Visite vor der Durchführung aller anderen Studienaktivitäten die Fragebögen aus. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wird insgesamt als niedrig eingestuft. (A, B, C, D)

Endpunkt: FACT/GOG-NTX Neurotoxizitäts-Subskala**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ECHELON-2 war eine doppelblinde Doppel-Dummy-Studie. Alle behandelnden Personen einschließlich der Endpunkterheber und der Mitglieder des unabhängigen Prüfkomitees, das das Krankheitsansprechen beurteilte, waren für die Behandlungsallokation verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie ECHELON-2 war eine doppelblinde, aktiv kontrollierte, randomisierte Doppel-Dummy-Studie. Patienten, behandelnde Ärzte und IRF waren für die Behandlungsallokation der Patienten verblindet. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Erhebung des Endpunktes FACT/GOG-NTX Neurotoxizitäts-Subskala erfolgte wie im Prüfplan geplant. Die für die Behandlungsallokation verblindeten Patienten füllten bei jeder Visite vor der Durchführung aller anderen Studienaktivitäten die Fragebögen aus. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt FACT/GOG-NTX Neurotoxizitäts-Subskala wird deshalb insgesamt als niedrig eingestuft. (A, B, C, D)

Endpunkt: EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/ Funktionsskalen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ECHELON-2 war eine doppelblinde Doppel-Dummy-Studie. Alle behandelnden Personen einschließlich der Endpunkterheber und der Mitglieder des unabhängigen Prüfkomitees, das das Krankheitsansprechen beurteilte, waren für Behandlungsallokation verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie ECHELON-2 war eine doppelblinde, aktiv kontrollierte, randomisierte Doppel-Dummy-Studie. Patienten, behandelnde Ärzte und IRF waren für die Behandlungsallokation des Patienten verblindet. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Erhebung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 Lebensqualität/Funktionskalen erfolgte wie geplant. Die für die Behandlungsallokation verblindeten Patienten füllten bei jeder Visite vor der Durchführung aller anderen Studienaktivitäten die Fragebögen aus. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionskalen wird deshalb insgesamt als niedrig eingestuft. (A, B, C, D)

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ECHELON-2 war eine doppelblinde Doppel-Dummy-Studie. Alle behandelnden Personen einschließlich der Endpunkterheber und der Mitglieder des unabhängigen Prüfkomitees, das das Krankheitsansprechen beurteilte, waren für die Behandlungsallokation verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie ECHELON-2 war eine doppelblinde, aktiv kontrollierte, randomisierte Doppel-Dummy-Studie. Patienten, behandelnde Ärzte und IRF waren für die Behandlungsallokation des Patienten verblindet. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Erhebung des Endpunktes unerwünschte Ereignisse erfolgte wie geplant. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird deshalb insgesamt als niedrig eingestuft. (A, B, C, D)

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
 - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
 - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
 - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Verlauf der Mittelwertdifferenzen und MMRM-Analysen aller patientenberichteten Endpunkte

Siehe separates Dokument.