



Koordineringsrådet
for ibrugtagning
af sygehusmedicin

Mini-MTV skema til Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS)

Dato: 15 sept 2016

Titel: Konsolidering med brentuximab vedotin af patienter med høj risiko for relaps efter højdosis kemoterapi og autolog stamcelletransplantation for primær progression eller relaps af Hodgkin lymfom

Lægemidlets navn: Brentuximab vedotin (adcetris)

Kontaktperson:

Navn: Martin Hutchings
Institution: Hæmatologisk Klinik, Rigshospitalet
Stilling: Overlæge
Adresse: Blegdamsvej 9
Telefonnummer: 35459696
E-mailadresse: martin.hutchings@regionh.dk

Spørgsmål 1-2: Indledning

1: Hvem er mini-MTV'en udarbejdet af og hvornår? Og hvilke relevante parter repræsenterer vedkommende?

Martin Hutchings, overlæge ved Hæmatologisk Klinik, Rigshospitalet, på vegne af Hodgkingruppen (DMCG) under Dansk Lymfomgruppe

2: Hvem har været medinddraget i udarbejdelsen af mini-MTV'en?

Medlemmerne af Hodgkingruppen under Dansk Lymfomgruppe.

Resultaterne af de nævnte studier er indgående diskuteret med prof. Andreas Engert, formand for German Hodgkin Study Group (GHSg), med European Society of Medical Oncology (ESMO) Guidelines Working Group for Hodgkin Lymphoma, og med prof. Craig Moskowitz fra Memorial Sloan Kettering Cancer Center i New York, USA.

Spørgsmål 3-12: Teknologi

3: På hvilken indikation anvendes behandling med lægemidlet?
Konsolidering (op til 48 uger) til patienter med høj risiko for tilbagefald eller progression efter højdosisbehandling og autolog stamcelletransplantation for klassisk Hodgkin lymfom.
Produktresumé samt vurdering fra Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) er vedlagt.
4: Hvor stort et antal patienter på landsplan forventes at kunne modtage behandlingen?
10-12 patienter årligt i Danmark.
Der er ca. 130 nye tilfælde af HL årligt i Danmark. Ca. 105 helbredes af 1. liniebehandling. Af de resterende 25, som enten oplever behandlingssvigt eller tilbagefald, vil 15-18 patienter gennemgå højdosiskemoterapi med autolog stamcellestøtte (HD+ASCT). Af disse vil cirka to trediedele (10-12 patienter årligt) være kandidater til behandling indenfor den ovenfor nævnte indikation.
5: På hvilken måde er behandling med lægemidlet ny i forhold til gængs praksis? (se også spørgsmål 8)
Aktuelt tilbydes alle patienter med 1. relaps af HL højdosiskemoterapi med autolog stamcellestøtte, forudsat almentilstand og organfunktion tillader denne intensive behandling. Denne praksis anvendes i alle danske centre, helt på linje med internationale guidelines og med praksis i andre udviklede lande. Vedligeholdelsesbehandling/konsolidering er ikke en del af standardbehandlingen og anvendes således endnu ikke rutinemæssigt i Danmark. I USA blev denne behandling godkendt af FDA i 2015 og er nu indført som standard.
6: Beskriv processen for litteratursøgning og -vurdering.
Der er foretaget grundig litteratursøgning efter principperne beskrevet i appendix 1. Der er ved supplerende litteratursøgning ikke fundet yderligere publikationer som vurderes at kunne bidrage væsentligt til belysning af ansøgningen.
7: Angiv den samlede vurderede styrke af evidensen.
Evidensen stammer fra et stort, internationalt, randomiseret, dobbeltblindet og placebokontrolleret fase III studie (ref. 1 og 2). Evidensniveauet er således 1b.
329 patienter med HL relaps og høj risiko for nyt recidiv blev randomiseret i studiet.
8: Beskriv i hvilket omfang studiernes behandlingsregimer er lig med eller sammenlignelige med dansk behandlingsregime (se også spørgsmål 5)
Resultaterne i det randomiserede studie er umiddelbart til at overføre på danske forhold, idet standardarmen studiet svarer til den danske og internationale praksis, og idet den beskrevne patientpopulation er repræsentativ for en tilsvarende dansk population af HL-patienter med 1. relaps.

De danske retningslinier for behandling af HL i 1. relaps er beskrevet i opdaterede nationale guidelines, som følges i de danske centre hvor HL relaps behandles. Der er både i Danmark og internationalt en vis variation i hvilke induktionsregimer der anvendes til at bringe patienterne i remission inden højdosisbehandling (DHAP, ICE, IGEV m.fl.) men dette baseres på lokal præference snarere end egentlig uenighed. Der er generel enighed internationalt om at en række induktionsregimer er ligeværdige hvad angår effekt og bivirkninger. Dette er også reflekteret i de europæiske (ESMO) Hodgkin lymfom guidelines (ref. 3).

9: Hvilke inklusions- og eksklusionskriterier opstiller de inkluderede studier?

Evidensen for denne MTV stammer fra det såkaldte AETHERA studie, som inkluderede patienter med relaps af klassisk (CD30 positivt) HL med nyligt gennemført højdosis kemoterapi og autolog stamcelletransplantation (HD+ASCT). For at være kandidater skulle patienterne have CR, PR eller SD efter induktionsbehandling (før HD+ASCT) og endvidere have mindst én af flg. risikofaktorer: Primær refraktær HL, relaps < 12 mdr. efter endt 1. linie behandling, eller ekstranodal sygdom på relapstidspunktet. Patienter kunne ikke inkluderes hvis de tidligere havde fået brentuximab vedotin (BV), eller hvis de tidligere havde modtaget HD+ASCT mere end én gang.

Efterfølgende er udført en række subgruppeanalyser, som beskriver hvilke grupper af patienter der synes at have den største effekt af behandlingen (konsolidering med BV). Disse subgruppeanalyser er beskrevet i det følgende.

Patientpopulationen svarer som anført helt til et danske patientmateriale.

10: Hvad er effekten, herunder effektstørrelsen, af behandling med lægemidlet?

De senest opdaterede data (som ligger til grund for den nylige godkendelse i EMA) viser en HR på 0.58, dvs. en reduktion på 42% i risiko for PFS event. Median PFS var ikke nået i BV-armen vs. 15,8 mdr. i placeboarmen. 3-year PFS var 61% i BV-armen vs. 43% i placeboarmen. Der ses i seneste opdatering (3 år efter randomisering af sidste patient) plateau sv.t. PFS for både BV-arm og placeboarm. Det er meget sjældent at se relaps mere end 3 år efter behandling for relaps af HL. Således må den store og stabile forskel i PFS betragtes som værende udtryk for at en betydelig del af patienterne i BV-armen er kureret som følge af BV-behandlingen (se appendix 4).

Subgruppeanalyserne (se igen appendix 4) viste at den største effekt findes hos patienter med mindre end CR (dvs. PR eller SD) efter induktionsbehandlingen, patienter med PET-positiv sygdom efter induktionsbehandlingen, hos patienter med ekstranodal sygdom, og hos patienter med to eller flere af flg. risikofaktorer:

1. Relaps < 12 måneder eller primært refraktær sygdom
2. PR or SD efter induktionskemoterapi (dvs. fravær af CR)
3. Extranodal sygdom på relapstidspunktet
4. B-symptomer på relapstidspunktet
5. 2 eller flere tidligere relapsbehandlinger

Omvendt er effekten mindre hos patienter der efter induktionsbehandling er i CR (PET-negativ) og ikke har ekstranodal sygdom eller øvrige risikofaktorer.

Der er ikke observeret en forskel i OS. Det skyldes formentlig overvejende (foruden den begrænsede observationsperiode) at alle patienter i placeboarmen med senere relaps blev tilbudt inklusion i studie med BV monoterapi. 80% af placeboarmens patienter med relaps tog imod dette tilbud. Endvidere har en mindre del af patienterne med relaps haft adgang til behandling med en af de nye PD1-hæmmere (nivolumab og pembrolizumab) som har særdeles god effekt til relaps af HL.

11: Hvilke risici, bivirkninger eller andre uønskede konsekvenser er der ved behandling med lægemidlet?

Bivirkningerne til BV er velkendte, da stoffet allerede er registreret til relaps af HL. De væsentligste bivirkninger er perifer neuropati og neutropeni. Neutropeni er oftest af mild grad. Perifer neuropati optræder i hos de fleste patienter (67%) der modtager BV. Sværere grad (AE grad 3) af perifer neuropati sås hos 13% af patienterne. Ved korrekt dosismodifikation ses dog fuldt eller delvist svind af symptomerne. Ganske få patienter har mere end 2 år efter endt behandling persisterende perifer neuropati, dog maks AE grad 2.

12: Kendes der til eventuelle igangværende undersøgelser af lægemidlets effekt?

AETHERA studiet er afsluttet og næste analyse af langtidsdata er planlagt i år 2020. Der er ikke andre igangværende eller planlagte studier til at belyse effekten indenfor denne indikation.

Spørgsmål 13-14: Patient

13: Medfører behandling med lægemidlet særlige etiske eller psykologiske overvejelser?

Hvadenten det kaldes konsolidering eller vedligeholdelsesbehandling eller adjuverende behandling, er der særlige etiske og psykologiske overvejelser forbundet med at behandle patienter, hvoraf en del allerede på behandlingstidspunktet er helbredt. Det gælder f.eks. ved den adjuverende cytostatisk behandling af radikalopereret c. mammae og c. coli, og det gælder også den aktuelle indikation. Den observerede risikoreduktion (svarende til NNT på ca. 5) er dog af en størrelsesorden der overstiger de nævnte eksempler, hvor der tilmed gives væsentligt mere toksisk kemoterapi. Det adjuverende/konsoliderende behandlingsparadigme stiller dog særlige krav til aktiv og velinformeret involvering af patienten i beslutningerne om behandling.

14: Angiv om patienternes livskvalitet, sociale eller beskæftigelsesmæssige situation påvirkes af behandling med lægemidlet?

De fleste patienter modtager BV uden reduktion af livskvaliteten. Den væsentligste trussel mod livskvalitet og herunder beskæftigelsesevne er den ovenfor nævnte risiko for perifer neuropati.

Spørgsmål 15-20: Organisation

15: Har behandling med lægemidlet konsekvenser for personalet, hvad angår information, uddannelse og arbejdsmiljø?
Nej. Monoterapi med BV er allerede en godkendt behandling på danske sygehuse, og infusionen foregår som en simpel infusion over 30 minutter, uden behov for forbehandling. Infusionsrelaterede reaktioner er sjældne.
16: Kræves der særlige fysiske rammer for at varetage behandling med lægemidlet?
Nej, alle involverede afdelinger giver allerede monoklonale antistoffer og kemoterapi, og der er ingen særlige komplicerende faktorer vedrørende håndtering af medicinen.
17: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for den konkrete afdeling?
Behandlingen stiller umiddelbart ekstra krav til kapacitet, idet 10-12 danske patienter årligt vil skulle modtage op til 16 behandlinger i henhold til denne indikation. Den gruppe af patienter der pga. BV konsolidering ikke vil opleve 2. relaps, kan som følge af behandlingen til gengæld undgå et langvarigt behandling af tilbagevendende, uhelbredelig sygdom, som ikke sjældent leder til mange behandlingslinier over mange år, og for enkelte patienter også til allogen knoglemarvstransplantation. Således vil der formentlig med tiden også være tale om en reduktion i den samlede belastning af afdelingerne.
18: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for andre afdelinger?
Ingen
19: Hvordan påvirker ibrugtagningen af lægemidlet samarbejdet med andre sygehuse, regioner, primærsektoren m.v. (f.eks. som følge af ændringer i patientforløbet)?
Ingen

Spørgsmål 20-24: Økonomi

20: Er der etableringsudgifter til apparatur, ombygning, uddannelse m.v.?
Nej, lægemidlet er allerede godkendt og introduceret i alle danske afdelinger der behandler HL.
21: Hvad er de aktivitetsmæssige konsekvenser de nærmeste år?
Som anført max 10-12 danske patienter årligt. Alle patienter behandles ambulant hver 3. uge, max 16 gange med mindre de pga. bivirkninger, progression eller eget valg vælger at afslutte behandlingen tidligere.
22: Hvad er mer-/mindreudgiften pr. patient pr. år?
Hver patient som modtager BV konsolidering efter HD+ASCT vil medføre ekstra udgifter til 16 ambulante behandlinger samt til medicinen, der for en patient af gennemsnitsstørrelse

koster ca. 70.000 kroner per behandling. Den femtedel af patienterne der som konsekvens af behandlingen forhåbentlig ikke får nyt relaps, vil til gengæld på lidt længere sigt udgøre en besparelse, som ovenfor beskrevet.
23: Hvilken mer-/mindreudgift kan ventes for andre sygehuse, sektorer mv.?
Ingen merudgifter. Færre patienter med uhelbredelig HL vil naturligvis være en stor gevinst både for øvrige dele af sygehussektoren og også samfundsøkonomisk generelt.
24: Hvilke usikkerheder er der ved ovenstående beregninger?
Særdeles stor usikkerhed. De eneste sikre, kendte variable er prisen på en ambulant behandling og på selve lægemidlet.

Øvrige kommentarer

Konsolidering eller vedligeholdelsesbehandling er et velkendt behandlingsprincip, også ved maligne lymfomer, men princippet har ikke tidligere været anvendt ved Hodgkin lymfom. Det studie der ligger til grund for ansøgningen har med HR 0,57-0,58 nået sit primære mål, nemlig at demonstrere en klar fordel i PFS, hvilket var baggrund for godkendelsen fra FDA. Men det mest slående ved resultaterne er faktisk først åbenbart i den seneste opdatering (som ligger til grund for godkendelsen i EMA), nemlig at forskellen i PFS mellem behandlings- og placeboarmen både er varig og konstant. Det tyder nemlig på at konsolideringen med BV ikke bare forsinker det næste relaps men derimod helbreder en betydelig fraktion af patienterne, som ellers ville opleve nyt relaps og hermed med stor sandsynlighed en uhelbredelig tilstand. BV er allerede godkendt til behandling af relaps efter HD+ASCT, og derfor er det nærliggende at overveje om patienterne kunne få samme effekt ved først at modtage BV ved erkendt relaps i stedet for som konsolidering. Imidlertid er der i de tilgængelige data intet der tyder på at BV har kurativt potentiale hos op mod 20% af de behandlede patienter, derfor anses konsolidering (behandling af mistænkt restsygdom) som mere attraktiv end behandling af egentligt relaps.

Der er tale om en kostbar behandling, men gevinsten ved at helbrede fortrinsvis yngre patienter og tilmed undgå senere behandlingslinier inkl. allogene stamcelletransplantation bør tages med i betragtning.

Appendiks 1

Litteratursøgning og –vurdering ved mini-MTV af lægemidler

(Links er opdaterede pr. 30. juni 2010)

I en Medicinsk Teknologivurdering (MTV) er litteraturvurdering grundlæggende. Dette gælder også for mini-MTV'er. Det første led er derfor at foretage en litteratursøgning. Derefter foretages en vurdering og sammenfatning af litteraturen.

Litteratursøgning

En kortfattet systematisk litteratursøgning i Mini-MTV skal som minimum indeholde følgende trin:

- 1) Søgning på afsluttede eller igangværende *MTV-projekter og tidlige varsler*, lokalt, nationalt og internationalt, fx:
 - Den Nationale Mini-MTV database <http://www.minimtv.dk>
 - The HTA Database <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>
 - MedNytt. Tidlig vurdering - ny diagnostikk og behandling <http://www.mednytt.no/>
 - EuroScan Database
<http://www.euroscan.org.uk/technologies/public/search?advance-search=on>
- 2) Søgning på *systematiske oversigtsartikler og meta-analyser*, fx:
 - Database of Systematic Reviews, CDSR (via Cochrane Library)
<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOME?CRETRY=1&SRETRY=0>
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) The HTA Database
<http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>
 - Medline (PubMed) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi> (anvend eventuelt 'Clinical Queries', specifikt ved afgrænsning til 'Systematic Reviews')
 - Embase: adgang via sundhedsfaglige biblioteker
- 3) Søgning efter *igangværende kliniske forsøg*, fx:
 - ClinicalTrials <http://clinicaltrials.gov/>
 - Current Controlled Trials <http://www.controlled-trials.com/>
 - Clinical Trials, The National Cancer Institute <http://www.cancer.gov/clinicaltrials>
 - Medicinalfirmaernes hjemmesider
- 4) Søgning på nyere *randomiserede kontrollerede undersøgelser* indenfor de senere år, fx:
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL (via Cochrane Library – se pkt. 2)
 - Medline (PubMed) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>
 - Embase: adgang via sundhedsfaglige biblioteker

En informationsspecialist eller bibliotekar kan med fordel inddrages i valg af informationskilder og søgning deri.

Dokumentation af litteratursøgning

Med henblik på at dokumentere hvor og hvordan litteraturen er søgt identificeret er det vigtigt, at der ved hver enkelt søgning gemmes oplysninger om

- Hvilke kilder, der er benyttet (databaser, hjemmesider osv.)
- Hvilken periode søgningen dækker
- Hvordan søgningen er gennemført (hvilke søgeord er anvendt, i hvilke felter, hvordan søgeordene er kombinerede)
- Dato for gennemførelse af søgningen

Udvælgelse og vurdering af den fundne litteratur

1. Gennemgang og udvælgelse af de identificerede studier ud fra inklusions- og eksklusionskriterier
2. Vurdering af de inkluderede studier. Først vurderes relevansen, derefter validiteten. Her kan med fordel anvendes tjeklister
3. Angivelse af evidensniveau baseret på "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations" fra 2001 (Appendiks 2). Oplysningerne for de inkluderede studier anføres i evidenstabellen (Appendiks 3)

Appendiks 2

Evidensniveauer

Anbefaling	Evidens-niveau	Behandling/forebyggelse	Prognose	Diagnose	Sundhedsøkonomisk analyse
A	1a	Systematisk review eller metaanalyse af homogene randomiserede kontrollerede forsøg.	Systematisk review af prospektive kohorte studier eller en klinisk beslutningsregel der er valideret på en testpopulation.	Systematisk review af homogene niveau 1 diagnostiske studier eller en klinisk beslutningsregel der er valideret på en testpopulation.	Systematisk review af homogene niveau 1 økonomiske studier.
	1b	Randomiseret kontrolleret forsøg.	Prospektivt kohortestudie med > 80% follow-up.	Uafhængig blind sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og reference testen.	Analyse, der sammenligner alle alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitetsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
	1c	Absolut effekt. ("Alt eller intet")	Absolut effekt ("Alt eller intet")	"Patognomoniske" testresultater.	Klart god eller bedre, men billigere. Klart dårlig eller værre, men dyrere. Klart bedre eller værre, men til samme pris.
B	2a	Systematisk review af homogene kohortestudier.	Systematisk review af homogene retrospektive kohortestudier eller af ubehandlede kontrolgrupper fra randomiserede kontrollerede forsøg.	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 diagnostiske studier.	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 økonomiske studier.
	2b	Kohortestudie.	Retrospektivt kohortestudie eller den ubehandlede kontrolgruppe fra et randomiseret kontrolleret forsøg; eller en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation.	Uafhængig sammenligning af ikke-konsekutive patienter eller et snævert spektrum af patienter, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten; eller en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation.	Analyse, der sammenligner et mindre antal alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitetsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
	2c	Databasestudier.	Databasestudier.		
	3a	Systematisk review af case-control undersøgelser.			
	3b	Case-control undersøgelse.		Uafhængig sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, men hvor ikke alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten.	Analyser uden præcise opgørelser for relevante omkostninger, men som også omfatter en sensitivitetsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
C	4	Opgørelser, kasuistikker.	Opgørelser, kasuistikker.	Referencetesten er ikke anvendt blindt og uafhængigt.	Analyse uden sensitivitetsanalyse.
D	5	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorie forskning eller	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret økonomisk teori.

		tommelfingerregler.	tommelfingerregler.		
--	--	---------------------	---------------------	--	--

Udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations" (May 2001). Sundhedsstyrelsen overvejer pt. ibrugtagning af den nyeste version fra 2010.

Appendiks 3

Evidenstabel over inkluderede studier i mini-MTV'en

Studie (forfatter, forfattertitel, år, land, ref. nr.)	Formål	Studiedesign	Studieperiode	Population	Resultater (effektstørrelse og 95% konfidensinterval)	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)	Evidensniveau (Oxford) ¹
AETHERA studiet, NCT01100502: Moskowitz CH, et al. Lancet 2015.(ref. 1) Sweetenham J, et al. ASH 2015 (ref. 2)	Beskriv formålet med studiet, herunder effekt mål. For eksempel at vurdere effekten af lægemiddel 1 sammenlignet med lægemiddel 2 ved behandling af personer med indikation X målt på mortalitet, QALY etc.	Randomiseret, dobbelt- blindet og placebokontrolleret fase III studie. Internationalt multicenterstudie.	Patienter inkluderet fra april 2010 til september 2012. Seneste update af data vedr. safety og efficacy med cut- off sommeren 2015, præsenteret december 2015.	329 patienter i CR, PR eller SD efter HD+ASCT for relaps af HL. Alle patienter betragtet som værende i høj risiko for nyt relaps pga. enten primært refraktær sygdom, tidligt relaps (< 12 mdr) eller ekstranodal sygdom på relapstidspunktet. Randomiseret til enten konsolidering med brentuximab vedotin (op til 16 behandlinger) eller placebo.	Primært endpoint: PFS. HR 0,57 (CI 0,40-0,81) i den primære analyse (ref. 1) HR 0,58 (CI 0,41-0,82) i seneste opdatering (ref. 2 + 3) Forskellen i PFS konstant og stabil mere end 2 år efter sidste behandling af sidste patient. 3-y PFS 61% i behandlingsgruppen vs. 43% i placebogruppen.	Selve studiet er veludført uden oplagte svagheder. Man kan diskutere valget af risikofaktorer som inklusionskriterier, idet disse omfatter en stor del af alle HL patienter der gennemgår HD+ASCT. Tilbuddet om cross- overtil BV i tilfælde af nyt relaps hos patienter i behandlingsarmen gør senere OS-analyse meget vanskelig.	Evidensniveau 1b Studiets design og veldefinerede primære endpoint gør den interne validitet så høj som det er muligt i den aktuelle sammenhæng.

Referencer:

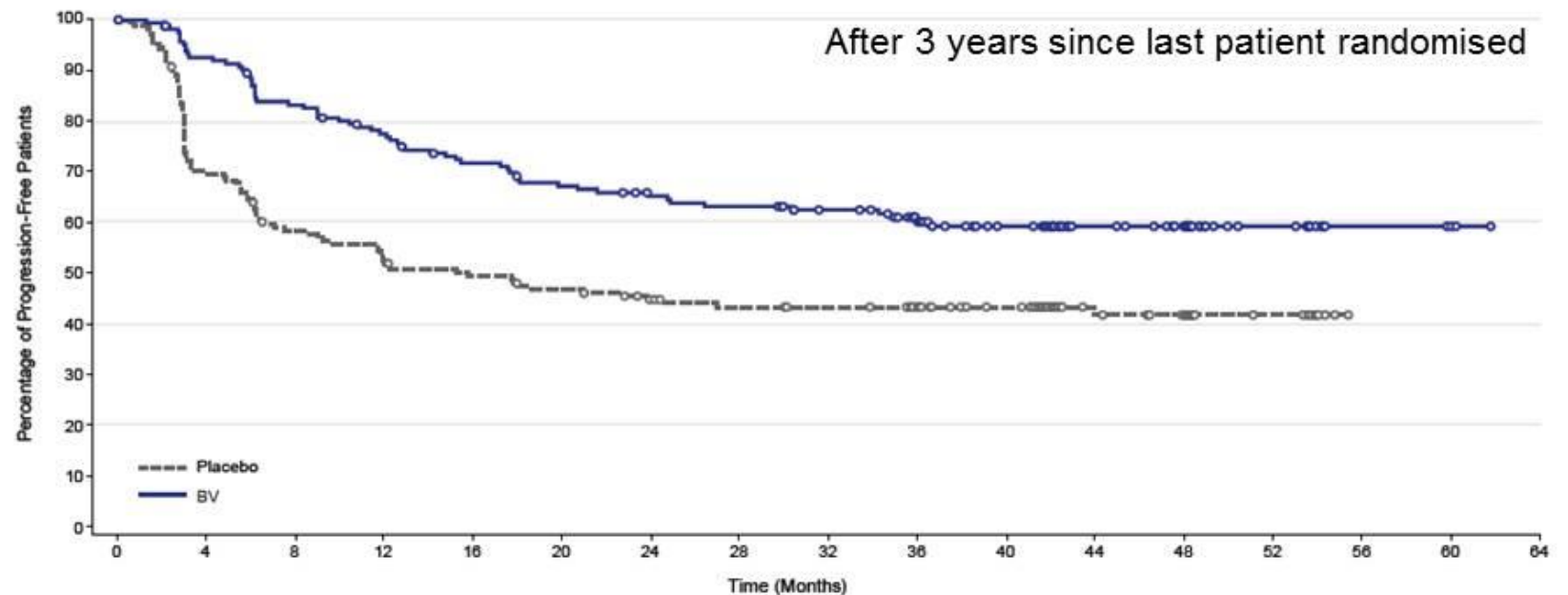
1. Moskowitz CH, Nadamanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, Chen AI, Stiff P, Gianni AM, Carella A, Osmanov D, Bachanova V, Sweetenham J, Suredda A, Huebner D, Sievers EL, Chi A, Larsen EK, Hunder NN, Walewski J. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2015; 385: 1853-62.
2. Sweetenham J, Walewski J, Nadamanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, Chen AI, Stiff P, Viviani S, Carella A, Osmanov D, Bachanova V, Suredda A, Huebner D, Larsen EK, Hunder NN, Moskowitz CH. Updated efficacy and safety data from the AETHERA trial of consolidation with brentuximab vedotin after autologous stem cell transplant (ASCT) in Hodgkin lymphoma patients at high risk of relapse (ASH annual meeting, abstract #3172). Blood 2015; 126: 3172.
3. Eichenauer DA, Engert A, André M, Federico M, Illidge T, Hutchings M, Ladetto M. Hodgkin's Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2014; 25 (suppl 3): iii70-iii75.

¹ Se appendiks 2 "Evidensniveauer"

Appendiks 4

Illustration af subgruppeanalyserne i forbindelse med den seneste opdatering af efficacy og safety i AETHERA-studiet (ref. 2). Figurerne stammer fra posteren præsenteret ved ASH 2015 og er venligst udlånt af Craig Moskowitz.

Updated investigator-assessed PFS



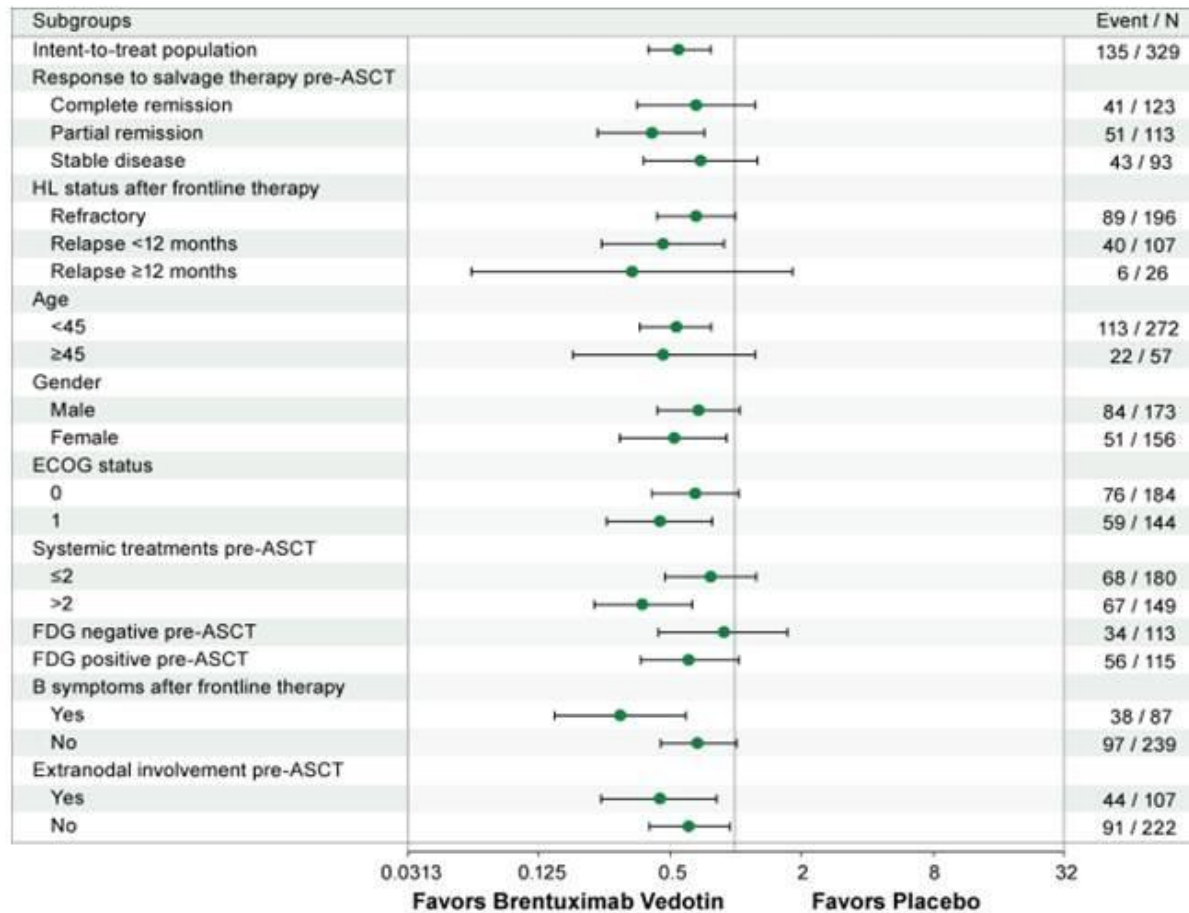
N at Risk (Events)																		
BV	Placebo	165 (0)	149 (12)	133 (27)	122 (36)	111 (45)	103 (52)	97 (55)	94 (58)	87 (59)	74 (61)	56 (63)	39 (63)	32 (63)	13 (63)	4 (63)	3 (63)	0 (63)
Placebo	BV	164 (0)	113 (48)	92 (67)	83 (76)	77 (81)	72 (85)	65 (88)	61 (90)	59 (90)	54 (90)	44 (90)	26 (91)	22 (91)	9 (91)	0 (91)	0 (91)	0 (91)

	Treatment cycles (median)	Events	PFS Rate, % (95% CI)		Median PFS (mos)	Hazard ratio
			24 months	36 months		
BV (N=165)	15	63	65 (57, 72)	61 (53, 68)	—	0.52
Placebo (N=164)	15	91	45 (37, 52)	43 (36, 51)	15.8	

*Includes clinical assessments of lymphoma

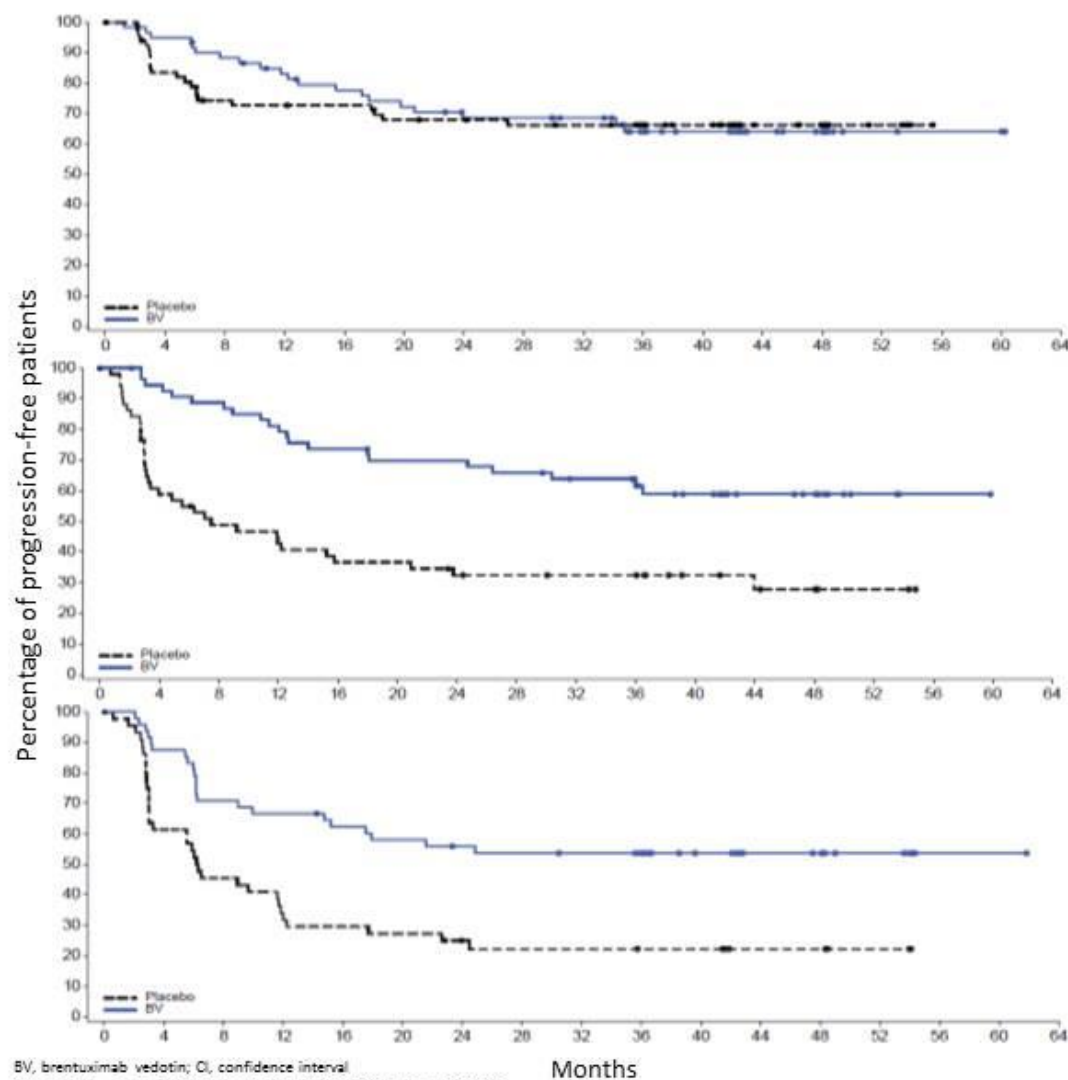
BV, brentuximab vedotin; CI, confidence interval; PFS, progression free survival
Sweetenham J et al. Poster presentation at ASH 2015, abstract #3172

Subgroup analysis of PFS per IRF



ASCT, autologous stem cell transplant; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; FDG, fluorodeoxyglucose; IRF, independent review facility;
PFS, progression free survival
Moskowitz CH et al. *Lancet* 2015;385:1853–1862

Progression-free survival by salvage response



All with complete response

	N	Events	Hazard ratio (95% CI)
BV	62	20	0.931 (0.507, 1.708)
Placebo	68	22	—

Partial response

	N	Events	Hazard ratio (95% CI)
BV	54	21	0.459 (0.272, 0.773)
Placebo	52	35	—

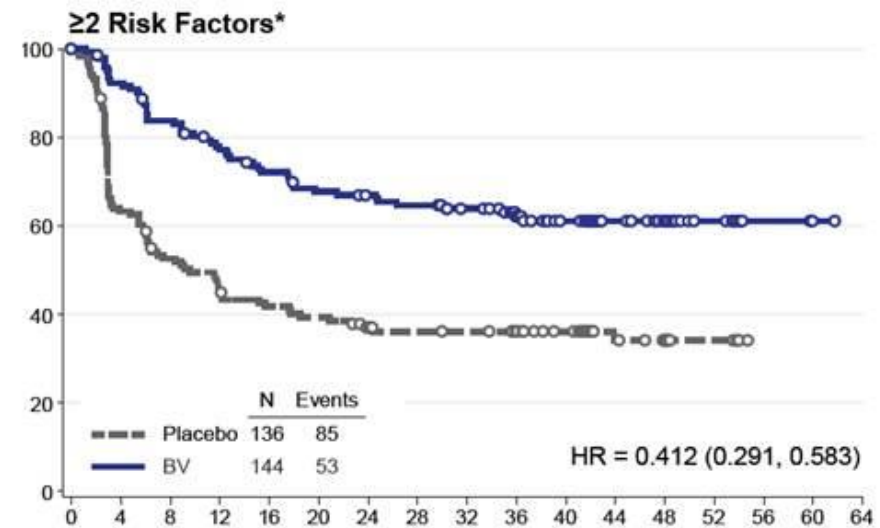
Stable disease

	N	Events	Hazard ratio (95% CI)
BV	49	22	0.390 (0.221, 0.686)
Placebo	44	34	—

BV, brentuximab vedotin; CI, confidence interval
Sweetenham J et al. Poster presentation at ASH 2015, abstract #3172

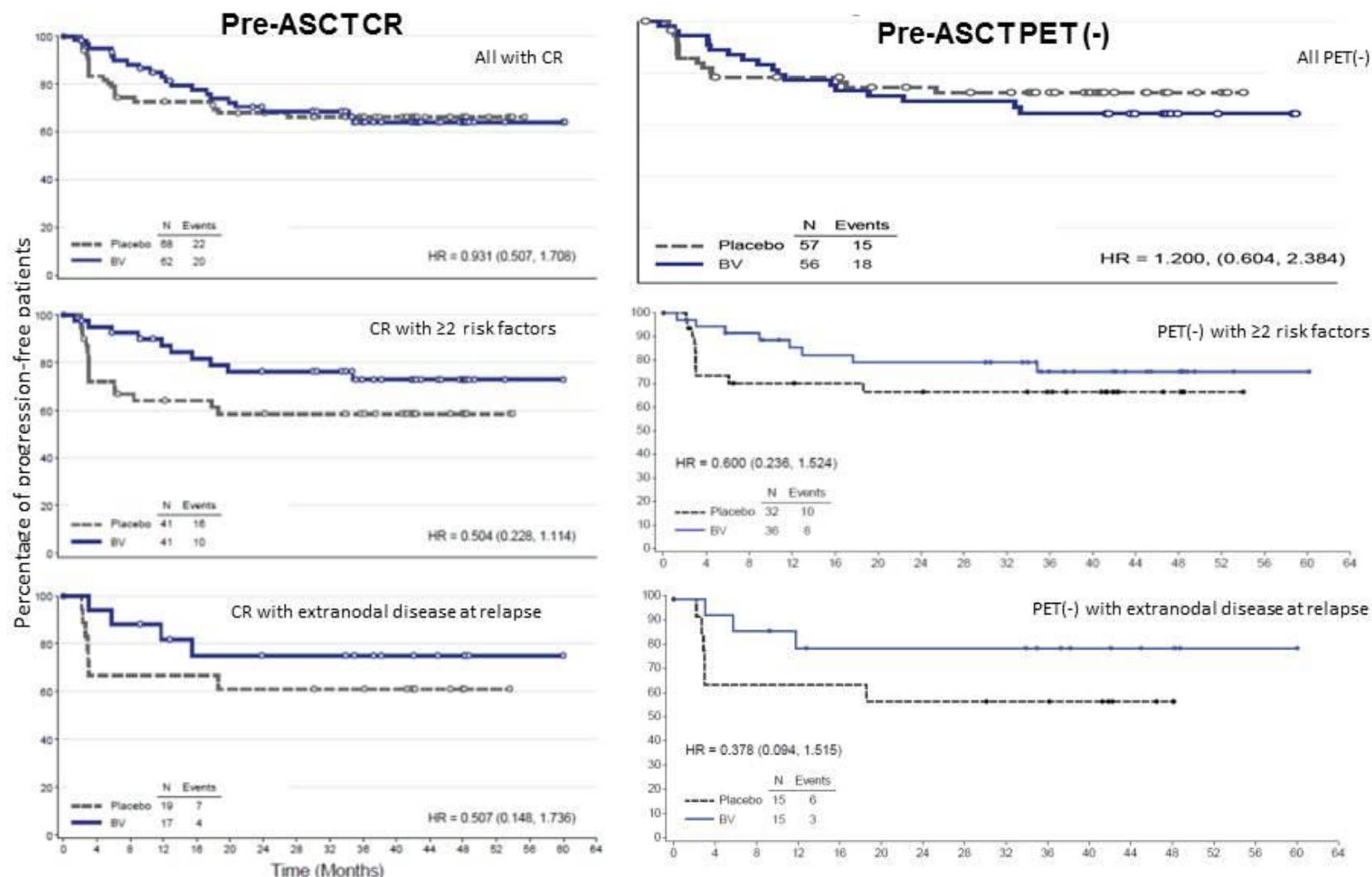
PFS per investigator – sub-group analysis (1/2)

- Risk factor include:
 - Relapsed <12 months or refractory to front-line therapy
 - Best response of PR or SD to most recent salvage therapy
 - Extranodal diseases at pre-ASCT relapse
 - B symptoms at pre-ASCT relapse
 - 2 or more prior salvage therapies



ASCT, autologous stem cell transplantation; BV, brentuximab vedotin; CR, complete response; HR, hazard ratio; PR, partial response; SD, stable disease
Sweetenham J et al. Poster presentation at ASH 2015, abstract #3172

PFS per investigator – sub-group analysis (2/2)



ASCT, autologous stem cell transplantation; CR, complete response; PET, positron emission tomography
 Sweetenham J et al. Poster presentation at ASH 2015, abstract #3172