2.7.2.3.2.2 曝露－安全性解析

以下の試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）を安全性評価項目として二項ロジスティック回帰を用いて解析した（表 2.7.2.3-9）。

・Grade 2 以上の末梢性ニューロパチー

末梢性ニューロパチーには、末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー、錯感覚、感覚鈍麻、多発ニューロパチー、筋力低下、脱髄性多発ニューロパチー及びその他の障害を含めた。

・Grade 3 以上の有害事象

有害事象は、治験薬の初回投与後から最終投与後 30 日までに発生した有害事象と定義した。

表 2.7.2.3-9　曝露－有害事象解析の概要

Efficacy Metric	Exposure Metric	Graphical Evaluation	Model-Based Evaluation (if Appropriate)
PN2	1) Time-averaged AUC for MMAE and ADC over the duration of treatment for patients not experiencing PN2. 2) Time-averaged AUC for MMAE and ADC over the duration of treatment or time of first occurrence of worst grade of PN at or above PN2 (whichever is shorter) for patients experiencing PN2.	Stacked histogram and/or box and whisker plots	Binomial logistic regression using ADC and MMAE exposures as predictors, with number of cycles as a fixed effect
TEAE3	1) Time-averaged AUC for MMAE and ADC over the duration of treatment for patients not experiencing a TEAE3. 2) Time-averaged AUC for MMAE and ADC over the duration of treatment or time of first occurrence of worst grade of TEAE at or above TEAE3 (whichever is shorter) for patients experiencing a TEAE3.	Stacked histogram and/or box and whisker plots	Binomial logistic regression using ADC and MMAE exposures as predictors

出典：曝露－反応解析報告書　Table 3

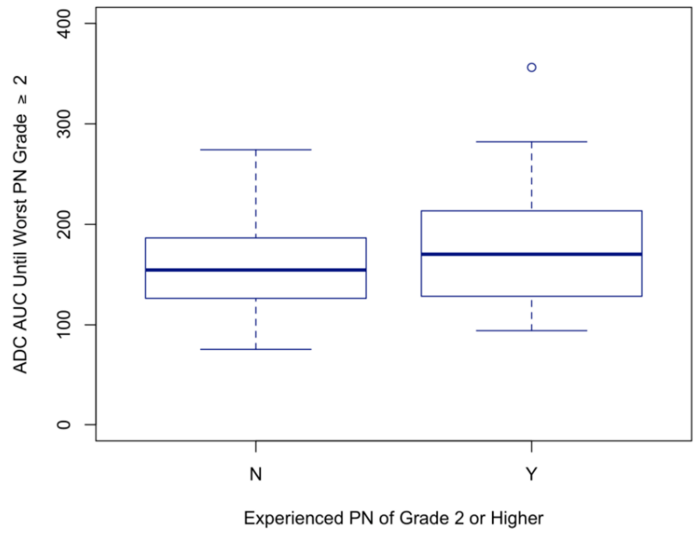
ADC: antibody drug conjugate; AUC: area under the serum or plasma concentration versus time curve; MMAE: monomethyl auristatin E; PN2: peripheral neuropathy of Grade 2 or higher; TEAE3: treatment-emergent adverse event of Grade 3 or higher.

（1）Grade 2 以上の末梢性ニューロパチー

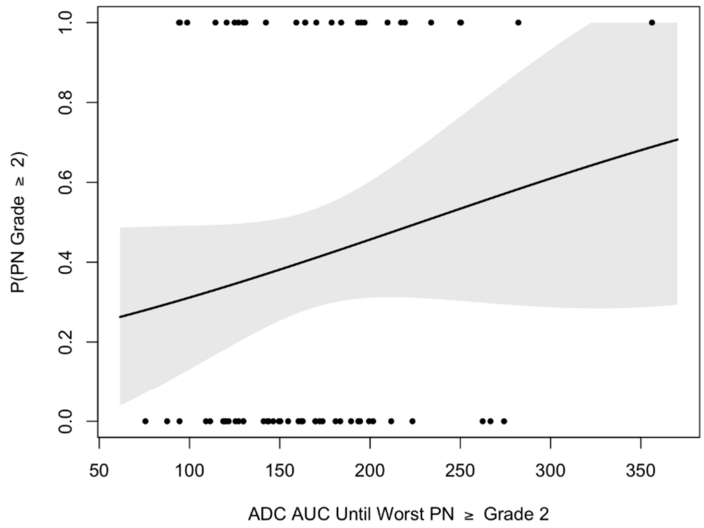
ADC

Grade 2 以上の末梢性ニューロパチー発現の有無ごとの ADC の AUC/Time の分布を図 2.7.2.3-11 の A に示した。Grade 2 以上の末梢性ニューロパチーの発現の有無にかかわらず、AUC/Time はほぼ同程度であった。また、ロジスティック回帰分析の結果（図 2.7.2.3-11、B）、ADC の AUC/Time の増加に伴い Grade 2 以上の末梢性ニューロパチーの発現確率が上昇する傾向にあったが、統計学的に有意ではなかった（$p>0.05$）（曝露－反応解析報告書　Table 9）。

A. Box Plot(a)



B. Logistic Regression(b)



出典：曝露－反応解析報告書　Figure 5 及び Figure 6

ADC: antibody drug conjugate; AUC: area under the serum concentration time curve; N: no; P: probability; PN: peripheral neuropathy; Y: yes.

AUC/Time is defined as time averaged AUC (μg·day/mL).

(a) Solid line indicates the median value. Lower or upper box-line indicates 25th and 75th percentile. Lower or upper whisker indicates the minimum and the maximum value.

(b) Gray shaded area indicates 95% confidential interval. Black solid line indicates Probability (peripheral neuropathy of Grade 2 or higher).

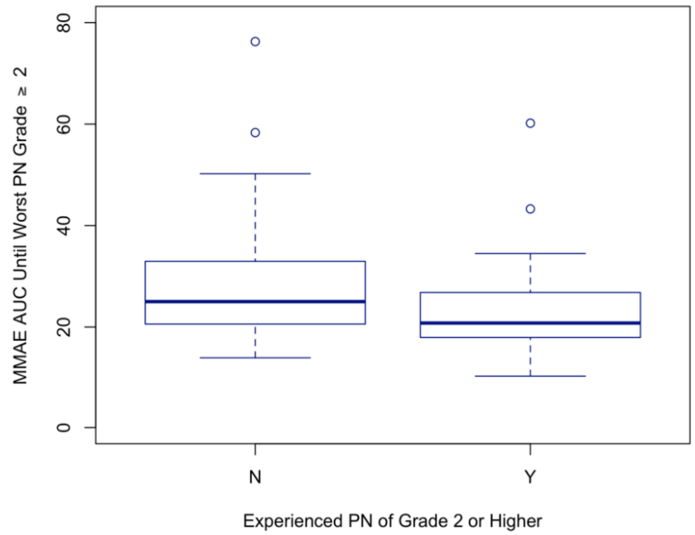
図 2.7.2.3-11　Grade 2 以上の末梢性ニューロパチーの発現と ADC の AUC/Time との関係

MMAE

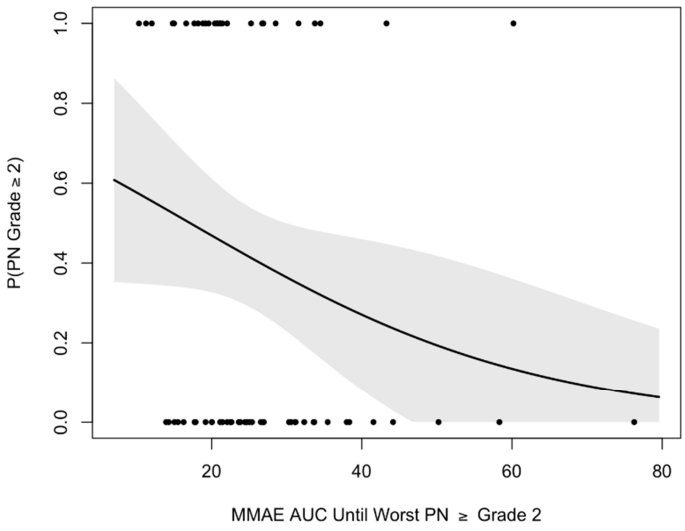
Grade 2 以上の末梢性ニューロパチーの発現の有無ごとの MMAE の AUC/Time の分布を図 2.7.2.3-12 の A に示した。Grade 2 以上の末梢性ニューロパチーの発現の有無にかかわらず、AUC/Time はほぼ同程度であったが、Grade 2 以上の末梢神性ニューロパチーが発現した患者の AUC/Time はやや低かった。また、ロジスティック回帰分析の結果（図 2.7.2.3-12、B）、

MMAE の AUC/Time の増加に伴い Grade 2 以上の末梢性ニューロパチーの発現確率は低下する傾向にあり、統計学的に有意ではなかった（p>0.05）（曝露－反応解析報告書　Table 11）。

A. Box Plot(a)



B. Logistic Regression(b)



出典：曝露－反応解析報告書　Figure 7 及び Figure 8

AUC: area under the plasma concentration time curve (μg·day/mL); MMAE: monomethyl auristatin E; N: no; P: probability; PN: peripheral neuropathy; Y: yes.

AUC/Time is defined as time averaged AUC (μg·day/mL).

(a) Solid line indicates the median value. Lower or upper box-line indicates 25th and 75th percentile. Lower or upper whisker indicates the minimum and the maximum value.

(b) Gray shaded area indicates 95% confidential interval. Black solid line indicates Probability (peripheral neuropathy of Grade 2 or higher).

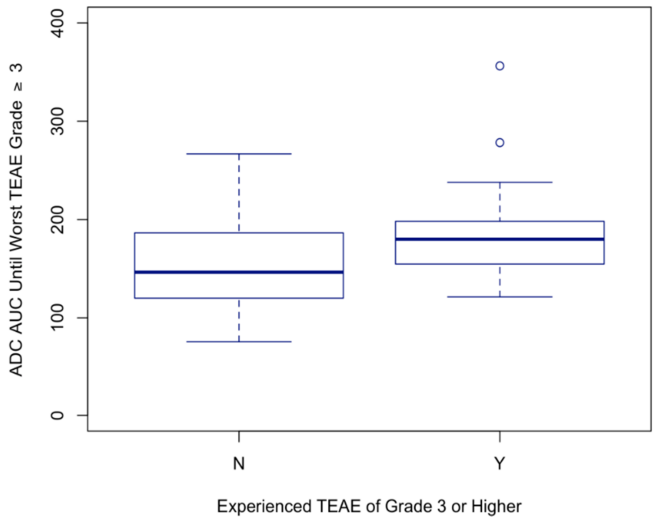
図 2.7.2.3-12　Grade 2 以上の末梢性ニューロパチーの発現と MMAE の AUC/Time との関係

（2）Grade 3 以上の有害事象

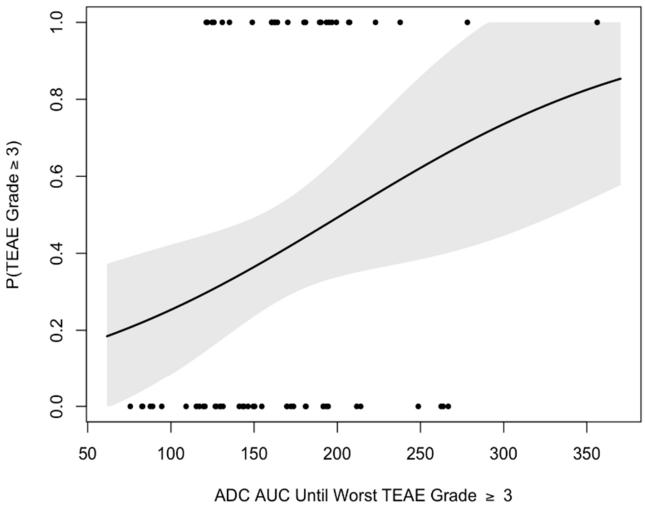
ADC

Grade 3 以上の有害事象の発現の有無ごとの ADC の AUC/Time の分布を図 2.7.2.3-13 の A に示した。Grade 3 以上の有害事象の発現の有無にかかわらず、ADC の AUC/Time はほぼ同程度であったが、Grade 3 以上の有害事象を発現した患者でやや高かった。また、ロジスティック回帰分析の結果（図 2.7.2.3-13、B）、ADC の AUC/Time の増加に伴い、Grade 3 以上の有害事象の発現確率は統計学的に有意に上昇した（p=0.03596）（曝露－反応解析報告書 Table 13）。

A. Box Plot(a)



B. Logistic Regression(b)



出典：曝露－反応解析報告書　Figure 9 及び Figure 10

ADC: antibody drug conjugate; AUC: area under the serum concentration time curve; N: no; P: probability; TEAE: treatment emergent adverse event; Y: yes.

AUC/Time is defined as time averaged AUC (μg·day/mL).

(a) Solid line indicates the median value. Lower or upper box-line indicates 25th and 75th percentiles. Lower or upper whisker indicates the minimum and the maximum value.

(b) Gray shaded area indicates 95% confidential interval. Black solid line indicates Probability (TEAE of Grade 3 or higher).

図 2.7.2.3-13　Grade 3 以上の有害事象の発現と ADC の AUC/Time との関係

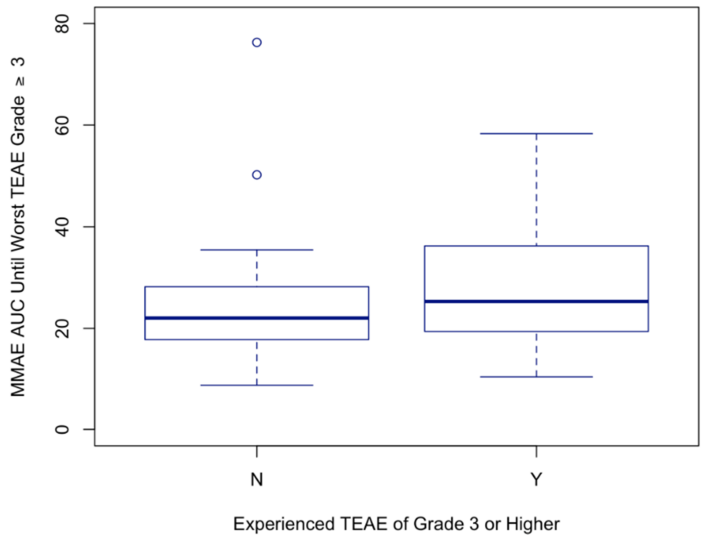
本剤 1.8 mg/kg 投与時又は 1.2 mg/kg 減量時に Grade 3 以上の有害事象が発現する確率を求めるために、追加のシミュレーションを行った。シミュレーションにより、本剤を減量することなく投与した場合、及び用量を 1.2 mg/kg に減量した場合の AUC/Time を用い、Grade 3 以上の有害事象の発現確率及びその 95%CI を推定した。Grade 3 以上の有害事象の発現確率は、1.8 mg/kg を継続投与した場合は 34%（95% CI:[20, 47]%）であったのに対し、1.2 mg/kg に減量した場合は 24%（95% CI:[7, 42]%）に低下した。

38

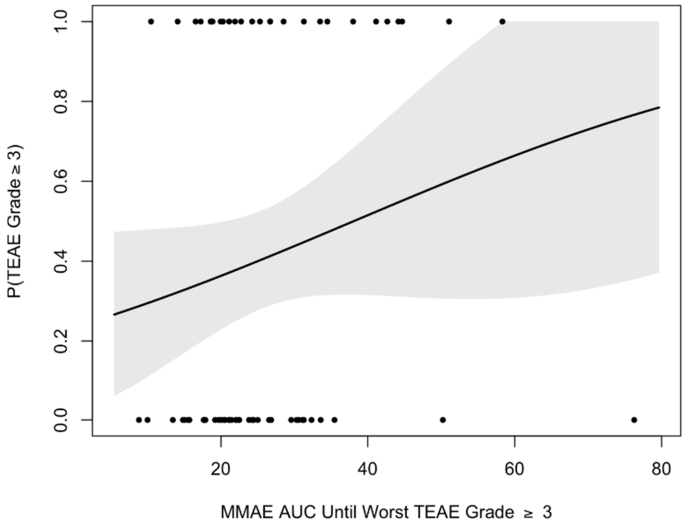
MMAE

Grade 3 以上の有害事象の発現の有無ごとの MMAE の AUC/Time の分布を図 2.7.2.3-14 の A に示した。Grade 3 以上の有害事象の発現の有無にかかわらず、MMAE の AUC/Time はほぼ同程度であった。また、ロジスティック回帰分析の結果（図 2.7.2.3-14、B）、MMAE の AUC/Time の増加に伴い、Grade 3 以上の有害事象の発現確率は上昇する傾向にあったが、統計学的に有意ではなかった（p>0.05）（曝露－反応解析報告書　Table 17）。

A. Box Plot(a)



B. Logistic Regression(b)



出典：曝露－反応解析報告書　Figure 11 及び Figure 12

AUC: area under the plasma concentration time curve; MMAE: monomethyl auristatin E; N:no; P: probability; TEAE: treatment emergent adverse event; Y: yes.

AUC/Time is defined as time averaged AUC (μg·day/mL).

(a) Solid line indicates the median value. Lower or upper box-line indicates 25th and 75th percentiles. Lower or upper whisker indicates the minimum and the maximum value.

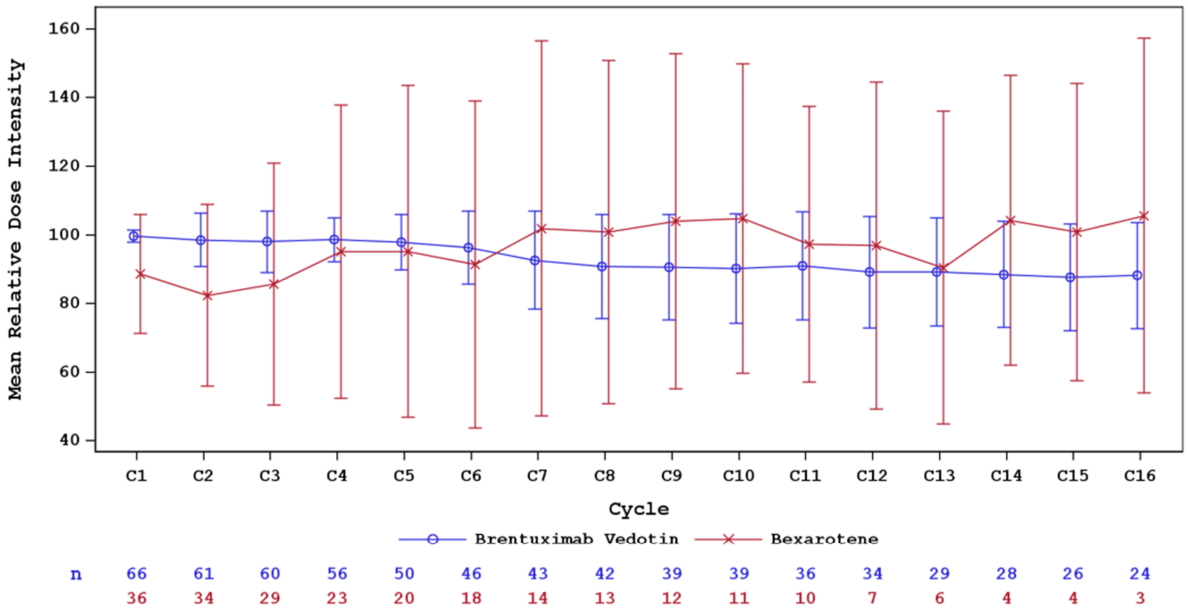
(b) Gray shaded area indicates 95% confidential interval. Black solid line indicates Probability (TEAE of Grade 3 or higher).

図 2.7.2.3-14　Grade 3 以上の有害事象の発現と MMAE の AUC/Time との関係

2.7.2.3.2.3 相対用量強度

試験期間中の本剤の相対用量強度の推移を評価した。相対用量強度は、各サイクルで予定された総投与量に対する用量（%）で示した。

本剤群及びベキサロテン治療群の患者の相対用量強度の推移を図 2.7.2.3-15 に示した。本剤投与群の相対用量強度の平均値は、試験期間を通じ 89%を上回った。この結果は、ほとんどの患者が投与期間中に開始用量 1.8 mg/kg から用量を変更せず投与を継続したことを示しており、CTCL 患者における本剤 1.8 mg/kg の反復投与時の忍容性を裏付けるものであった。



出典：2.7.2.7　Figure ADF14.3.2.11.2
C: cycle.
Mean ± standard deviation.

図 2.7.2.3-15　本剤及びベキサロテン投与群の相対用量強度（安全性解析対象集団）

2.7.2.3.3 非日本人 CTCL 患者における薬物動態の日本人 CTCL 患者への外挿

日本人 CTCL 患者における本剤の曝露は評価されていない。しかしながら、母集団薬物動態の結果、診断疾患は本剤の薬物動態に大きな影響を与えなかったことから、先行試験で得られた他のがん種での薬物動態の人種差に関する知見を、CTCL 患者に外挿可能と考えた。

すなわち、これまでに得られた以下の知見から、日本人 CTCL 患者における本剤の薬物動態と非日本人 CTCL 患者の薬物動態との間に臨床的に意味のある違いはないものと考えられた。

- 再発又は難治性の HL 又は ALCL を対象に本剤の単独投与時の薬物動態を日本人と非日本人間で比較検討したところ、人種間に明確な差は認められなかった。
- 未治療 HL を対象に本剤と AVD（ドキソルビシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩及びダカルバジン）併用投与時の有効性、安全性及び薬物動態を評価する国際共同第 3 相試験（C25003 試験）には日本人も参加しており、日本人患者（4 例）の薬物動態は患者全体（59 例）の薬物動態と概ね同様であった。さらに、C25003 試験データを用いた母集団

薬物動態の結果、人種は統計学的に有意な共変量ではなく、推定された曝露量を人種間で比較しても、日本人と他の人種間で概ね類似していた。

・未治療末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）を対象に本剤と CHP（シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩及びプレドニゾン）併用投与時の有効性、安全性及び薬物動態を評価する国際共同第 3 相試験（SGN35-014 試験）には日本人も参加しており、日本人（20 例）と外国人（203 例）の間で、血清中 ADC 濃度及び血漿中 MMAE の濃度に明らかな差は認められなかった。

なお、今回、日本人 CTCL 患者を対象とした SGN-35-OU 試験の結果、外国人 CTCL 患者と比べ日本人 CTCL 患者における本剤の有効性及び安全性に明らかな違いは認められなかった。

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 CTCL 患者における免疫原性

C25001 試験の本剤投与群 66 例中 60 例（91%）で、ベースライン時及び本剤投与後の少なくとも 1 時点で ADA を評価した。MF 患者では免疫原性を評価した 46 例中 42 例（91%）がベースラインで ADA 陰性であり、そのうち 19 例（45%）は本剤投与後に陽性となった。pcALCL 患者では全例（14 例）がベースラインで ADA 陰性であり、そのうち 6 例（43%）は本剤投与後陽性となった。ベースラインで ADA 陰性であった患者の 56 例中 31 例（55%）は試験期間中 ADA 陰性であった。ベースラインで ADA 陽性であった MF 患者の 4 例中 3 例（75%）は、試験期間中一時的に ADA 陽性となった。ベースラインで ADA 陽性であった MF 患者の 1 例（25%）は、ベースライン後の全ての評価時点で ADA 陰性であった。

母集団薬物動態解析の結果、ADA 陽性は ADC の CL に対する統計学的に有意な共変量であったが、最終モデルによるシミュレーションの結果、ADA 陽性による AUC の減少は 9%～12%であり、定常状態の AUC に対する影響は小さかった。ADA 陰性患者の定常状態 ADC の AUC の CV（39%～45%）を考慮すると、ブレンツキシマブ　ベドチンに対する免疫原性は、ADC の薬物動態に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

なお、日本人 CTCL 患者を対象とした SGN-35-OU 試験では、本剤の免疫原性は評価しなかった。ただし、これまでに得られた他の種類のがん患者での知見からは、日本人と非日本人間で ADA の発現に顕著に異なる傾向は認められていない。

・再発又は難治性の HL 又は ALCL を対象とした本剤の単独投与時の免疫原性について、日本人と非日本人間で ADA の発現に顕著に異なる傾向は認められなかった。

・未治療 HL を対象とした C25003 試験での日本人患者の免疫原性について、非日本人に比してより高い免疫原性は認められなかった。

・未治療 PTCL を対象とした SGN35-014 試験での日本人患者の免疫原性について、非日本人に比してより高い免疫原性は認められなかった。

2.7.2.5 結論

本剤の母集団薬物動態解析及び曝露－反応解析の結果から、CD30 陽性の CTCL 患者における本剤の薬物動態の特徴として以下のことが示された。

- ADC の CL に対して pcALCL（診断疾患）、ADA の発現、BSA 及びアルブミン濃度が統計学的に有意な共変量として最終モデルに組み込まれた。ADC の AUC は pcALCL では非 pcALCL に比べ 35%高く、MF では HL に比べ 16%高く、また、ADA 陽性では ADA 陰性に比べ 9%～12%低かった。ただし、ADC の AUC 全体の変動は定常状態における CV として 39%～45%であることから、これら共変量の影響は大きなものではないと考えられた。したがって、診断疾患（CTCL 対他の種類のがん）及び免疫原性は ADC の全身曝露に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。
- 母集団薬物動態解析の結果から、CTCL 患者に対して本剤 1.8 mg/kg を 3 週間に 1 回投与することが適切であり、年齢、性別及び人種に基づく用量調整は必要ないと考えられた。
- 診断疾患としての pcALCL は MMAE の CL に対する統計学的に有意な共変量ではなく、AUC への影響はわずかであった。
- ORR4 又は PFS と ADC の AUC/Time との間には統計学的に有意な関連は認められなかった。この結果は、C25001 試験における本剤の曝露量範囲で十分な治療効果が達成されたことを裏付けるものと考えられた。
- Grade 2 以上の末梢性ニューロパチー発現と ADC 又は MMAE の AUC/Time との間には統計学的に有意な関連は認められなかった。
- Grade 3 以上の有害事象発現と ADC の AUC/Time の間には統計学的に有意な関連が認められた。一方で、MMAE の AUC/Time との間には統計学的に有意な関連は認められなかった。減量時の ADC の AUC/Time から Grade 3 以上の有害事象の発現確率を推定した結果、1.8 mg/kg を開始用量とした患者が有害事象を発現した場合、1.2 mg/kg への減量により毒性が減弱する可能性があることが示唆された。
- 本剤の相対用量強度の平均値は、試験期間を通じて一貫して 89%以上であった。この結果は、ほとんどの患者が投与期間中に開始用量 1.8 mg/kg から用量を変更せず投与を継続したことを示しており、CTCL 患者における本剤 1.8 mg/kg 反復投与時の忍容性が裏付けられた。

日本人 CTCL 患者における本剤の曝露及び免疫原性は評価されていないものの、これまでに得られた他の種類のがん患者での薬物動態及び免疫原性の人種差に関する知見から、本剤の薬物動態及び免疫原性について日本人 CTCL 患者と非日本人 CTCL 患者間に臨床的に意味のある違いはないものと考えられた。

2.7.2.6 参考文献

[1] アドセトリス点滴静注用 50 mg 製造承認申請資料 2013 年 3 月申請 CTD（eCTD 受付番号:250304001）、2018 年 1 月申請 CTD、2019 年 3 月申請 CTD（eCTD 受付番号:310222002）並びに 2021 年 9 月申請 CTD（eCTD 受付番号：330806001）（添付なし）

[2] Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, Prince HM, Lessin SR, et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. J Clin Oncol 2011;29(18):2598-607.

[3] Falini B, Pileri S, Pizzolo G, Durkop H, Flenghi L, Stirpe F, et al. CD30 (Ki-1) molecule: a new cytokine receptor of the tumor necrosis factor receptor superfamily as a tool for diagnosis and immunotherapy. Blood 1995;85(1):1-14.

2.7.2.7 付録

LIST OF APPENDIX LISTING

Listing ADL16.2.5.2 Listing of First Dose Modification 1

LIST OF APPENDIX FIGURES

Figure ADF14.3.2.11.1 Mean Dose Intensity by Cycle 13
Figure ADF14.3.2.11.2 Mean Relative Dose Intensity by Cycle 14

LIST OF APPENDIX TABLES

Table ADT14.1.1.5.1 Extent of Exposure 15
Table ADT14.1.1.5.2 Summary of First Dose Modification 18
Table ADT14.1.1.5.3 Dose Intensity by Cycle 20
Table ADT14.1.1.5.4 Relative Dose Intensity by Cycle 26
Table ADT14.1.1.5.5 Actual Dose Level by Cycle 31
Table 14.3.1.15.1A Logistic Regression Analysis of ORR4 on Baseline Biomarkers – CD30 expression from skin biopsy (average) 37
Table 14.3.1.16.1A Cox Regression Analysis of PFS per IRF on Baseline Biomarker –CD30 expression from skin biopsy (average) 38

Listing ADL16.2.5.2
Listing of First Dose Modification
Safety population – Subjects who required dose modifications

Treatment Group	Patient ID	Cycle	Date of First Dose Modification	Time to First Dose Modification[a] (Days)	Number of Cycles prior to First Dose Modification	Scheduled Drug/ dose level (Unit)	Modified Dose Level (Unit)	Reason for Modification	Action on Drug
Brentuximab Vedotin	[redacted]	Cycle 7	[redacted]20[redacted]	148	6	BV/ 1.8 mg/kg	1.2 mg/kg	Adverse Event	Reduced Prescribed/ Delayed
	[redacted]	Cycle 11	[redacted]20[redacted]	240	10	BV/ 1.8 mg/kg	1.2 mg/kg	Adverse Event	Reduced Prescribed/ Delayed
	[redacted]	Cycle 5	[redacted]20[redacted]	93	4	BV/ 1.8 mg/kg	1.2 mg/kg	Adverse Event	Reduced Prescribed/ Delayed
	[redacted]	Cycle 3	[redacted]20[redacted]	50	2	BV/ 1.8 mg/kg	1.2 mg/kg	Adverse Event	Reduced Prescribed/ Delayed
	[redacted]	Cycle 2	[redacted]20[redacted]	32	1	BV/ 1.8 mg/kg		Adverse Event	Delayed
	[redacted]	Cycle 2	[redacted]20[redacted]	29	1	BV/ 1.8 mg/kg		Adverse Event	Delayed
	[redacted]	Cycle 1	[redacted]20[redacted]	1	0	BV/ 1.8 mg/kg		Adverse Event	Discontinued Permanently
	[redacted]	Cycle 3	[redacted]20[redacted]	51	2	BV/ 1.8 mg/kg		Adverse Event	Delayed

a Time to first dose modification is defined as the date of first dose modification – date of first dose + 1. For Bexarotene arm, dose modification on Fenofibrate is not considered, date of first dose refers to the date of first Bexarotene dose.

Listing ADL16.2.5.2
Listing of First Dose Modification
Safety population – Subjects who required dose modifications

Treatment Group	Patient ID	Cycle	Date of First Dose Modification	Time to First Dose Modification[a] (Days)	Number of Cycles prior to First Dose Modification	Scheduled Drug/ dose level (Unit)	Modified Dose Level (Unit)	Reason for Modification	Action on Drug
Brentuximab Vedotin	[redacted]	Cycle 3	[redacted]20[redacted]	50	2	BV/ 1.8 mg/kg		Other	Delayed
	[redacted]	Cycle 2	[redacted]20[redacted]	22	1	BV/ 1.8 mg/kg		Adverse Event	Interrupted
	[redacted]	Cycle 2	[redacted]20[redacted]	36	1	BV/ 1.8 mg/kg	0.9 mg/kg	Adverse Event	Reduced Prescribed/ Delayed
	[redacted]	Cycle 3	[redacted]20[redacted]	64	2	BV/ 1.8 mg/kg		Adverse Event	Delayed
	[redacted]	Cycle 7	[redacted]20[redacted]	148	6	BV/ 1.8 mg/kg	1.2 mg/kg	Adverse Event	Reduced Prescribed/ Delayed
	[redacted]	Cycle 4	[redacted]20[redacted]	71	3	BV/ 1.8 mg/kg		Other	Delayed
	[redacted]	Cycle 15	[redacted]20[redacted]	302	14	BV/ 1.8 mg/kg		Adverse Event	Delayed
	[redacted]	Cycle 7	[redacted]20[redacted]	133	6	BV/ 1.8 mg/kg	1.2 mg/kg	Adverse Event	Reduced Prescribed/ Delayed
	[redacted]	Cycle 2	[redacted]20[redacted]	45	1	BV/ 1.8 mg/kg	1.2 mg/kg	Adverse Event	Reduced Prescribed/ Delayed

a Time to first dose modification is defined as the date of first dose modification – date of first dose + 1. For Bexarotene arm, dose modification on Fenofibrate is not considered, date of first dose refers to the date of first Bexarotene dose.

Listing ADL16.2.5.2
Listing of First Dose Modification
Safety population – Subjects who required dose modifications

Treatment Group	Patient ID	Cycle	Date of First Dose Modification	Time to First Dose Modification[a] (Days)	Number of Cycles prior to First Dose Modification	Scheduled Drug/ dose level (Unit)	Modified Dose Level (Unit)	Reason for Modification	Action on Drug
Brentuximab Vedotin	[redacted]	Cycle 6	[redacted]20[redacted]	115	5	BV/ 1.8 mg/kg	1.2 mg/kg	Adverse Event	Delayed
	[redacted]	Cycle 16	[redacted]20[redacted]	327	15	BV/ 1.8 mg/kg		Other	Delayed
	[redacted]	Cycle 5	[redacted]20[redacted]	87	4	BV/ 1.8 mg/kg		Other	Delayed
	[redacted]	Cycle 2	[redacted]20[redacted]	23	1	BV/ 1.8 mg/kg		Other	Delayed
	[redacted]	Cycle 4	[redacted]20[redacted]	71	3	BV/ 1.8 mg/kg		Adverse Event	Delayed
	[redacted]	Cycle 4	[redacted]20[redacted]	71	3	BV/ 1.8 mg/kg		Other	Delayed
	[redacted]	Cycle 2	[redacted]20[redacted]	26	1	BV/ 1.8 mg/kg		Other	Delayed
	[redacted]	Cycle 3	[redacted]20[redacted]	49	2	BV/ 1.8 mg/kg		Other	Delayed

a Time to first dose modification is defined as the date of first dose modification – date of first dose + 1. For Bexarotene arm, dose modification on Fenofibrate is not considered, date of first dose refers to the date of first Bexarotene dose.

Listing ADL16.2.5.2
Listing of First Dose Modification
Safety population – Subjects who required dose modifications

Treatment Group	Patient ID	Cycle	Date of First Dose Modification	Time to First Dose Modification[a] (Days)	Number of Cycles prior to First Dose Modification	Scheduled Drug/ dose level (Unit)	Modified Dose Level (Unit)	Reason for Modification	Action on Drug
Brentuximab Vedotin	[redacted]	Cycle 4	[redacted]20[redacted]	71	3	BV/ 1.8 mg/kg		Adverse Event	Delayed
	[redacted]	Cycle 3	[redacted]20[redacted]	50	2	BV/ 1.8 mg/kg		Adverse Event	Delayed
	[redacted]	Cycle 7	[redacted]20[redacted]	148	6	BV/ 1.8 mg/kg	1.2 mg/kg	Adverse Event	Reduced Prescribed/ Delayed
	[redacted]	Cycle 4	[redacted]20[redacted]	65	3	BV/ 1.8 mg/kg		Other	Delayed
	[redacted]	Cycle 4	[redacted]20[redacted]	66	3	BV/ 1.8 mg/kg		Other	Delayed
	[redacted]	Cycle 6	[redacted]20[redacted]	127	5	BV/ 1.8 mg/kg		Adverse Event	Delayed
	[redacted]	Cycle 2	[redacted]20[redacted]	26	1	BV/ 1.8 mg/kg		Other	Delayed
	[redacted]	Cycle 14	[redacted]20[redacted]	274	13	BV/ 1.8 mg/kg	1.2 mg/kg	Adverse Event	Reduced Prescribed

a Time to first dose modification is defined as the date of first dose modification – date of first dose + 1. For Bexarotene arm, dose modification on Fenofibrate is not considered, date of first dose refers to the date of first Bexarotene dose.

Listing ADL16.2.5.2
Listing of First Dose Modification
Safety population – Subjects who required dose modifications

Treatment Group	Patient ID	Cycle	Date of First Dose Modification	Time to First Dose Modification[a] (Days)	Number of Cycles prior to First Dose Modification	Scheduled Drug/ dose level (Unit)	Modified Dose Level (Unit)	Reason for Modification	Action on Drug
Brentuximab Vedotin	[redacted]	Cycle 2	[redacted]20[redacted]	23	1	BV/ 1.8 mg/kg		Adverse Event	Interrupted
	[redacted]	Cycle 4	[redacted]20[redacted]	64	3	BV/ 1.8 mg/kg		Adverse Event	Discontinued Permanently
	[redacted]	Cycle 6	[redacted]20[redacted]	150	5	BV/ 1.8 mg/kg	1.2 mg/kg	Adverse Event	Reduced Prescribed/ Delayed
	[redacted]	Cycle 9		169	8	BV/ 1.8 mg/kg		Adverse Event	Discontinued Permanently
	[redacted]	Cycle 2	[redacted]20[redacted]	26	1	BV/ 1.8 mg/kg		Other	Delayed
	[redacted]	Cycle 8	[redacted]20[redacted]	169	7	BV/ 1.8 mg/kg		Adverse Event	Delayed
	[redacted]	Cycle 12	[redacted]20[redacted]	253	11	BV/ 1.8 mg/kg	1.2 mg/kg	Adverse Event	Reduced Prescribed/ Delayed/ Discontinued Permanently
	[redacted]	Cycle 2	[redacted]20[redacted]	22	1	BV/ 1.8 mg/kg		Other	Interrupted

a Time to first dose modification is defined as the date of first dose modification – date of first dose + 1. For Bexarotene arm, dose modification on Fenofibrate is not considered, date of first dose refers to the date of first Bexarotene dose.

Listing ADL16.2.5.2
Listing of First Dose Modification
Safety population – Subjects who required dose modifications

Treatment Group	Patient ID	Cycle	Date of First Dose Modification	Time to First Dose Modification[a] (Days)	Number of Cycles prior to First Dose Modification	Scheduled Drug/ dose level (Unit)	Modified Dose Level (Unit)	Reason for Modification	Action on Drug
Brentuximab Vedotin	[redacted]	Cycle 1	[redacted]20[redacted]	1	0	BV/ 1.8 mg/kg		Adverse Event	Discontinued Permanently
	[redacted]	Cycle 2	[redacted]20[redacted]	23	1	BV/ 1.8 mg/kg		Adverse Event	Interrupted
	[redacted]	Cycle 15	[redacted]20[redacted]	298	14	BV/ 1.8 mg/kg		Adverse Event	Discontinued Permanently
	[redacted]	Cycle 8	[redacted]20[redacted]	148	7	BV/ 1.8 mg/kg	1.2 mg/kg	Adverse Event	Reduced Prescribed
	[redacted]	Cycle 4	[redacted]20[redacted]	65	3	BV/ 1.8 mg/kg		Other	Delayed
	[redacted]	Cycle 3	[redacted]20[redacted]	43	2	BV/ 1.8 mg/kg		Adverse Event	Interrupted
	[redacted]	Cycle 6	[redacted]20[redacted]	119	5	BV/ 1.8 mg/kg	1.2 mg/kg	Adverse Event	Delayed
Methotrexate	[redacted]	Cycle 1		8	1	Methotrexate/ 25 mg		Other	Discontinued Permanently
	[redacted]	Cycle 4	[redacted]20[redacted]	79	4	Methotrexate/ 20 mg	15 mg	Other	Reduced Non-Prescribed

a Time to first dose modification is defined as the date of first dose modification – date of first dose + 1. For Bexarotene arm, dose modification on Fenofibrate is not considered, date of first dose refers to the date of first Bexarotene dose.

Listing ADL16.2.5.2
Listing of First Dose Modification
Safety population – Subjects who required dose modifications

Treatment Group	Patient ID	Cycle	Date of First Dose Modification	Time to First Dose Modification[a] (Days)	Number of Cycles prior to First Dose Modification	Scheduled Drug/ dose level (Unit)	Modified Dose Level (Unit)	Reason for Modification	Action on Drug
Methotrexate	[redacted]	Cycle 5		99	5	Methotrexate/ 15 mg		Adverse Event	Discontinued Permanently
	[redacted]	Cycle 2	[redacted]20[redacted]	30	2	Methotrexate/ 25 mg	50 mg	Other	Increased Prescribed
	[redacted]	Cycle 2		29	2	Methotrexate/ 12.5 mg		Adverse Event	Held
	[redacted]	Cycle 2		36	2	Methotrexate/ 25 mg		Adverse Event	Held
	[redacted]	Cycle 2	[redacted]20[redacted]	22	1	Methotrexate/ 10 mg	20 mg	Other	Increased Prescribed
	[redacted]	Cycle 1	[redacted]20[redacted]	1	0	Methotrexate/ 7.5 mg	15 mg	Other	Increased Prescribed
	[redacted]	Cycle 1	[redacted]20[redacted]	8	1	Methotrexate/ 10 mg	15 mg	Other	Increased Prescribed
	[redacted]	Cycle 5	[redacted]20[redacted]	85	4	Methotrexate/ 37.5 mg	30 mg	Adverse Event	Reduced Prescribed

a Time to first dose modification is defined as the date of first dose modification – date of first dose + 1. For Bexarotene arm, dose modification on Fenofibrate is not considered, date of first dose refers to the date of first Bexarotene dose.

Listing ADL16.2.5.2
Listing of First Dose Modification
Safety population – Subjects who required dose modifications

Treatment Group	Patient ID	Cycle	Date of First Dose Modification	Time to First Dose Modification[a] (Days)	Number of Cycles prior to First Dose Modification	Scheduled Drug/ dose level (Unit)	Modified Dose Level (Unit)	Reason for Modification	Action on Drug
Methotrexate	[redacted]	Cycle 1		15	1	Methotrexate/ 45 mg		Adverse Event	Held
	[redacted]	Cycle 1	[redacted]20[redacted]	8	1	Methotrexate/ 15 mg	20 mg	Other	Increased Prescribed
	[redacted]	Cycle 1	[redacted]20[redacted]	9	1	Methotrexate/ 10 mg		Other	Delayed
Bexarotene	[redacted]	Cycle 2	[redacted]20[redacted]	31	2	Bexarotene/ 300 mg/m2		Adverse Event	Discontinued Permanently
	[redacted]	Cycle 1		4	1	Bexarotene/ 300 mg/m2		Adverse Event	Held
	[redacted]	Cycle 1		10	1	Bexarotene/ 300 mg/m2		Adverse Event	Held
	[redacted]	Cycle 1	[redacted]20[redacted]	1	0	Bexarotene/ 300 mg/m2	175 mg/m2	Other	Reduced Prescribed
	[redacted]	Cycle 3	[redacted]20[redacted]	43	2	Bexarotene/ 300 mg/m2		Adverse Event	Delayed

a Time to first dose modification is defined as the date of first dose modification – date of first dose + 1. For Bexarotene arm, dose modification on Fenofibrate is not considered, date of first dose refers to the date of first Bexarotene dose.

Listing ADL16.2.5.2
Listing of First Dose Modification
Safety population – Subjects who required dose modifications

Treatment Group	Patient ID	Cycle	Date of First Dose Modification	Time to First Dose Modification[a] (Days)	Number of Cycles prior to First Dose Modification	Scheduled Drug/ dose level (Unit)	Modified Dose Level (Unit)	Reason for Modification	Action on Drug
Bexarotene	[redacted]	Cycle 1		1	0	Bexarotene/ 300 mg/m2		Adverse Event	Held
	[redacted]	Cycle 3	[redacted]20[redacted]	45	3	Bexarotene/ 300 mg/m2		Other	Discontinued Permanently
	[redacted]	Cycle 2		32	2	Bexarotene/ 300 mg/m2		Adverse Event	Held
	[redacted]	Cycle 2		15	1	Bexarotene/ 150 mg/m2		Adverse Event	Discontinued Permanently
	[redacted]	Cycle 1		9	1	Bexarotene/ 300 mg/m2		Adverse Event	Held
	[redacted]	Cycle 1	[redacted]20[redacted]	29	1	Bexarotene/ 300 mg/m2		Adverse Event	Reduced Prescribed/ Delayed
	[redacted]	Cycle 1	[redacted]20[redacted]	7	1	Bexarotene/ 150 mg/m2		Adverse Event	Discontinued Permanently
	[redacted]	Cycle 2		16	2	Bexarotene/ 300 mg/m2		Adverse Event	Held
	[redacted]	Cycle 1		1	0	Bexarotene/ 300 mg/m2		Other	Missed

a Time to first dose modification is defined as the date of first dose modification – date of first dose + 1. For Bexarotene arm, dose modification on Fenofibrate is not considered, date of first dose refers to the date of first Bexarotene dose.

Listing ADL16.2.5.2
Listing of First Dose Modification
Safety population – Subjects who required dose modifications

Treatment Group	Patient ID	Cycle	Date of First Dose Modification	Time to First Dose Modification[a] (Days)	Number of Cycles prior to First Dose Modification	Scheduled Drug/ dose level (Unit)	Modified Dose Level (Unit)	Reason for Modification	Action on Drug
Bexarotene	[redacted]	Cycle 5	[redacted]20[redacted]	102	5	Bexarotene/ 300 mg/m2	200 mg/m2	Adverse Event	Reduced Prescribed
	[redacted]	Cycle 1	[redacted]20[redacted]	17	1	Bexarotene/ 300 mg/m2	200 mg/m2	Other	Reduced Prescribed
	[redacted]	Cycle 2	[redacted]20[redacted]	27	2	Bexarotene/ 150 mg/m2	188 mg/m2	Other	Increased Prescribed
	[redacted]	Cycle 3		38	2	Bexarotene/ 150 mg/m2		Other	Missed
	[redacted]	Cycle 3	[redacted]20[redacted]	36	2	Bexarotene/ 150 mg/m2	225 mg/m2	Other	Increased Prescribed
	[redacted]	Cycle 2		16	2	Bexarotene/ 300 mg/m2		Other	Missed
	[redacted]	Cycle 1		8	1	Bexarotene/ 300 mg/m2		Adverse Event	Held
	[redacted]	Cycle 3		48	2	Bexarotene/ 200 mg/m2		Other	Held/ Delayed

a Time to first dose modification is defined as the date of first dose modification – date of first dose + 1. For Bexarotene arm, dose modification on Fenofibrate is not considered, date of first dose refers to the date of first Bexarotene dose.

Listing ADL16.2.5.2
Listing of First Dose Modification
Safety population – Subjects who required dose modifications

Treatment Group	Patient ID	Cycle	Date of First Dose Modification	Time to First Dose Modification[a] (Days)	Number of Cycles prior to First Dose Modification	Scheduled Drug/ dose level (Unit)	Modified Dose Level (Unit)	Reason for Modification	Action on Drug
Bexarotene	[redacted]	Cycle 3	[redacted]20[redacted]	36	2	Bexarotene/ 150 mg/m2	225 mg/m2	Other	Increased Prescribed
	[redacted]	Cycle 5	[redacted]20[redacted]	78	4	Bexarotene/ 150 mg/m2	244.56 mg/m2	Other	Increased Prescribed
	[redacted]	Cycle 3	[redacted]20[redacted]	33	2	Bexarotene/ 300 mg/m2		Other	Discontinued Permanently
	[redacted]	Cycle 1	[redacted]20[redacted]	2	1	Bexarotene/ 300 mg/m2	150 mg/m2	Other	Reduced Prescribed
	[redacted]	Cycle 2	[redacted]20[redacted]	17	2	Bexarotene/ 130 mg/m2	86 mg/m2	Adverse Event	Reduced Prescribed
	[redacted]	Cycle 1	[redacted]20[redacted]	8	1	Bexarotene/ 200 mg/m2	227 mg/m2	Other	Increased Prescribed
	[redacted]	Cycle 2	[redacted]20[redacted]	26	1	Bexarotene/ 300 mg/m2	206.9 mg/m2	Adverse Event	Reduced Prescribed/ Delayed
	[redacted]	Cycle 1		1	0	Bexarotene/ 150 mg/m2		Other	Missed

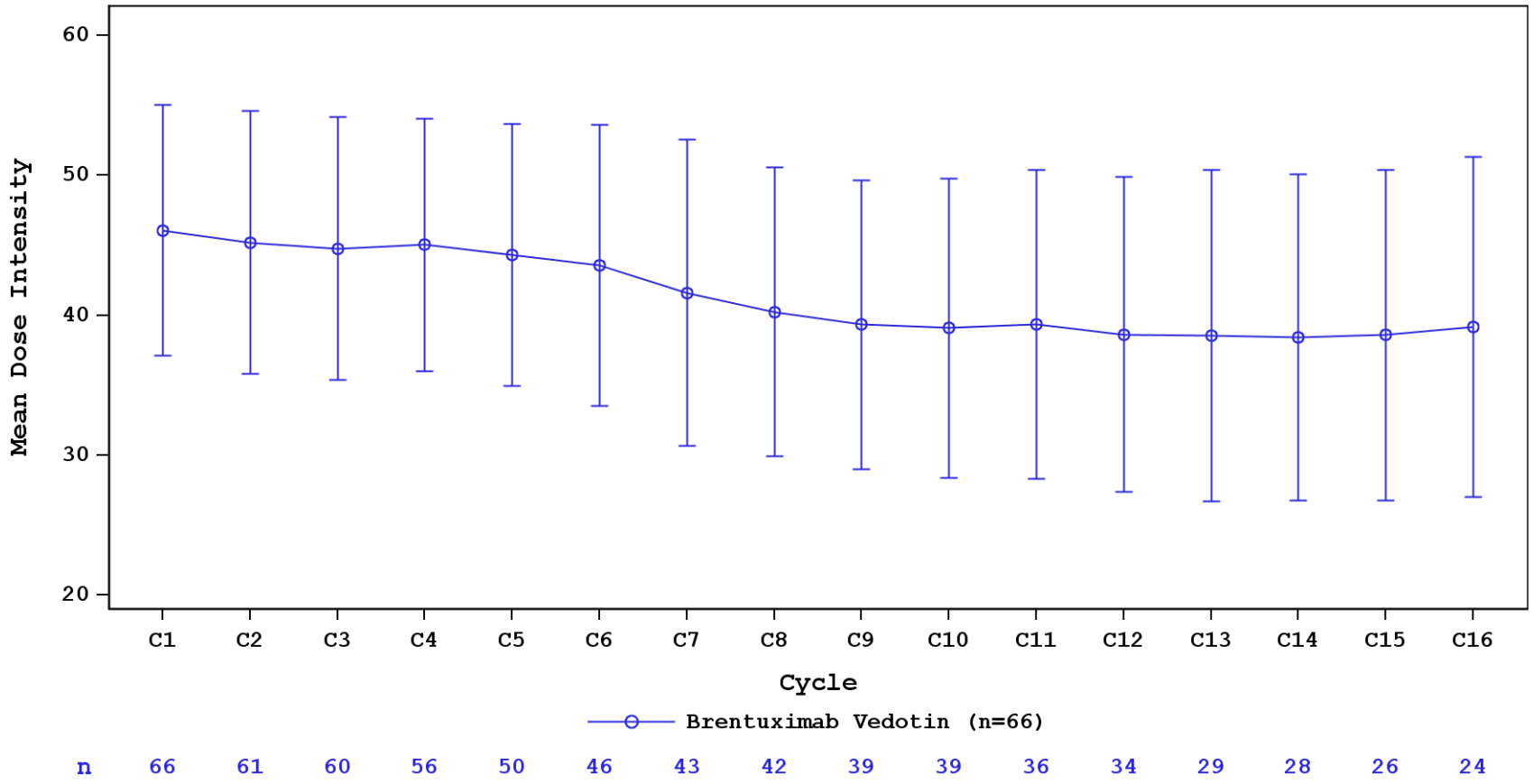
a Time to first dose modification is defined as the date of first dose modification – date of first dose + 1. For Bexarotene arm, dose modification on Fenofibrate is not considered, date of first dose refers to the date of first Bexarotene dose.

Listing ADL16.2.5.2
Listing of First Dose Modification
Safety population – Subjects who required dose modifications

Treatment Group	Patient ID	Cycle	Date of First Dose Modification	Time to First Dose Modification[a] (Days)	Number of Cycles prior to First Dose Modification	Scheduled Drug/ dose level (Unit)	Modified Dose Level (Unit)	Reason for Modification	Action on Drug
Bexarotene	[redacted]	Cycle 4	[redacted]20[redacted]	58	4	Bexarotene/ 150 mg/m2	187.5 mg/m2	Other	Increased Prescribed

a Time to first dose modification is defined as the date of first dose modification – date of first dose + 1. For Bexarotene arm, dose modification on Fenofibrate is not considered, date of first dose refers to the date of first Bexarotene dose.

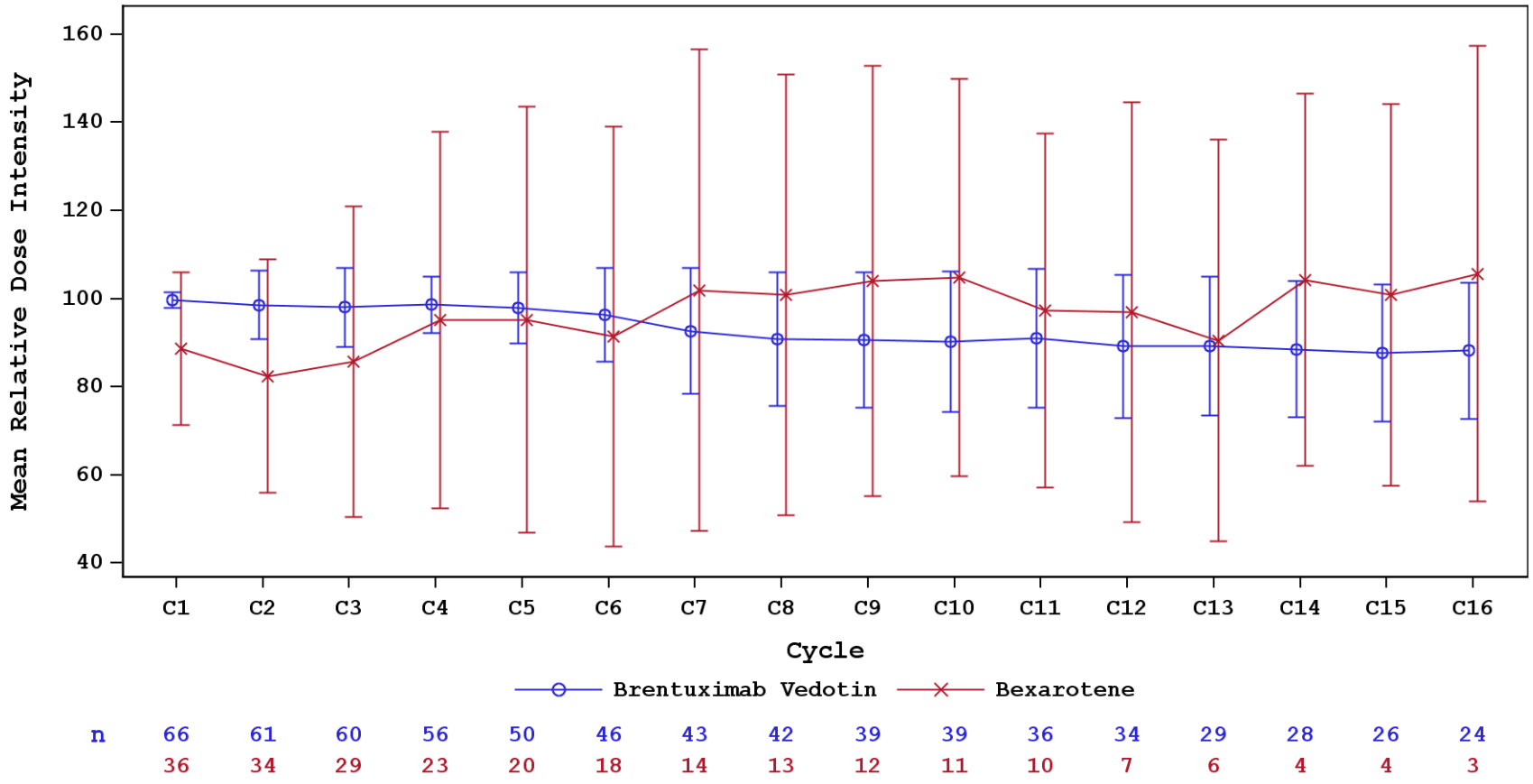
Figure ADF14.3.2.11.1
Mean Dose Intensity by Cycle
Safety Population-subjects treated with Brentuximab Vendotin



Note: Bars represent mean ± SD.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\figures\f14.3.2.11.1-doseint_mean.sas 14DEC2016: 10:55

Figure ADF14.3.2.11.2
Mean Relative Dose Intensity by Cycle
Safety Population-subjects treated with Brentuximab Vendotin or Bexarotene



Note: Bars represent mean ± SD.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\figures\f14.3.2.11.2-reldoseint_mean.sas 14DEC2016: 11:01

Table ADT14.1.1.5.1
Extent of Exposure
Safety Population – Subjects who required dose modifications

---

a Duration of treatment is defined as (last dose date + 21 – first dose date) of brentuximab vedotin or (last dose date + 7 – first dose date) of methotrexate or (last dose date + 1 – first dose date) of bexarotene.
b A treated cycle is defined as a 21-day period, during which the patient received any amount of brentuximab vedotin (scheduled for single dose in 21-day), methotrexate (single weekly dose), or bexarotene (single oral daily dose).
c Total amount of dose taken for brentuximab vedotin arm is calculated as sum of (prepared dose amount in mg*volume/prepared volume) over each dosing eCRF record.
d Dose intensity is calculated as total amount of dose taken (mg)/(3*number of treated cycles). For Bexarotene, divided by 3*number of treated cycles - 1.
e Relative Dose Intensity is defined as 100*(Total amount of dose taken (mg)/ Total dose expected (mg)):
- For brentuximab vedotin arm,
  - Total dose expected = sum of expected dose at each cycle over treated cycles, where expected dose = prescribed dose level at C1D1* actual weight used for the prescribed dose calculation derived as:
    - weight at current cycle if the box for question "Check if this weight was used in dose preparation calculation" on the vital sign eCRF is checked "Yes".
    - actual weight used for the prescribed dose calculation at previous cycle if the box is not checked. If the box is not checked at C1D1, use the weight at screening.
    - For patients weighing greater than 100kg, 100 kg should be used for the above calculation.
- For Methotrexate arm, it is not calculated; per protocol there is a range of permitted doses, therefore there is no expected dose.
- For Bexarotene arm, total dose expected = sum of expected dose each day from date of first dose to date of last dose, where expected dose each day = (prescribed dose level for the first dose (mg/m^2)*baseline BSA (m^2)) rounded to the nearest 75 mg.

Table ADT14.1.1.5.1
Extent of Exposure
Safety Population – Subjects who required dose modifications

	Brentuximab Vedotin N=48	Methotrexate or Bexarotene N=44	Bexarotene N=31	Methotrexate N=13
Duration of Treatment (days)[a]				
n	48	44	31	13
Mean (std dev)	229.4 (119.16)	133.6 (108.09)	147.4 (114.91)	100.6 (84.73)
Median	251.0	109.5	115.0	98.0
Min, Max	21, 420	7, 378	7, 378	7, 335
Number of Treated Cycles[b]				
n	48	44	31	13
Mean (std dev)	10.1 (5.27)	6.5 (4.66)	7.1 (4.87)	5.0 (3.89)
Median	11.0	5.0	6.0	5.0
Min, Max	1, 16	1, 16	1, 16	1, 16
Total Amount of Dose Taken[c] (mg)				
n	48	44	31	13
Mean (std dev)	1270.23 (693.434)	39249.41 (48593.983)	55558.06 (49541.455)	359.54 (390.829)
Median	1322.00	19800.00	33375.00	275.00
Min, Max	170.0, 2880.0	25.0, 191100.0	2100.0, 191100.0	25.0, 1536.0
Total Number of Dose Taken				
n	48	44	31	13
Mean (std dev)	10.2 (5.23)	100.6 (108.26)	136.9 (110.15)	14.1 (12.30)
Median	11.0	50.5	98.0	14.0
Min, Max	1, 16	1, 378	7, 378	1, 48

Table ADT14.1.1.5.1
Extent of Exposure
Safety Population – Subjects who required dose modifications

	Brentuximab Vedotin N=48	Methotrexate or Bexarotene N=44	Bexarotene N=31	Methotrexate N=13
Dose Intensity (mg/week)[d]				
n	48	44	31	13
Mean (std dev)	43.83 (10.543)	1806.57 (1381.199)	2555.54 (878.878)	20.55 (7.417)
Median	44.28	1994.12	2803.98	20.83
Min, Max	20.9, 60.0	8.0, 4066.0	1050.0, 4066.0	8.0, 32.0
Relative Dose Intensity (%)[e]				
n	48	31	31	
Mean (std dev)	93.30 (9.748)	89.21 (31.184)	89.21 (31.184)	
Median	99.30	88.57	88.57	
Min, Max	68.1, 102.9	27.1, 152.1	27.1, 152.1	

Table ADT14.1.1.5.2
Summary of First Dose Modification
Safety Population– Subjects who required dose modifications

	Brentuximab Vedotin N=48	Methotrexate or Bexarotene N=44	Bexarotene N=31	Methotrexate N=13
Time to First Dose Modification[a] (Days)				
n	48	44	31	13
Mean (std dev)	97.6 (84.61)	27.8 (26.55)	25.6 (23.59)	33.0 (33.08)
Median	65.5	19.5	17.0	22.0
Min, Max	1, 327	1, 102	1, 102	1, 99
Number of Cycles prior to First Dose Modification[b]				
n	48	44	31	13
Mean (std dev)	4.2 (3.90)	1.7 (1.26)	1.6 (1.17)	1.9 (1.50)
Median	3.0	1.5	2.0	1.0
Min, Max	0, 15	0, 5	0, 5	0, 5

a Time to first dose modification is defined as the date of first dose modification – date of first dose + 1. For Bexarotene arm, dose modification on Fenofibrate is not considered, date of first dose refers to the date of first Bexarotene dose.
b Number of cycles prior to first dose modification is defined as the number of cycles of treatment (receipt of any dose in a cycle) before the date of first dose modification. If the first dose modification occurs at C1D1, the number of cycles will be 0. For Bexarotene arm, if the first dose modification occurs on the first dose of Bexarotene, regardless of the fenofibrate dosing records, the number of cycles will be 0.
c Note for Methotrexate or Bexarotene, it is possible that the dose is reduced first and then increased. The action of dose increased does not necessarily mean the increased dose is higher than baseline dose.
d Dose Held: The planned or scheduled dose was not given as a result of an intentional physician intervention. No drug was administered.
e Dose Missed: The dose was not administered for reason(s) other than physician intervention.
f Dose Delayed: The scheduled dose was given but not within the timeframe specified by the protocol for that particular scheduled dosing day/cycle. Note: Not applicable for Bexarotene daily dosing.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.1.1.5.2-summ_dosemod.sas 15DEC2016: 10:43

Table ADT14.1.1.5.2
Summary of First Dose Modification
Safety Population– Subjects who required dose modifications

	Brentuximab Vedotin N=48	Methotrexate or Bexarotene N=44	Bexarotene N=31	Methotrexate N=13
Types of modification, n(%)				
Dose reduced	13 (27)	9 (20)	7 (23)	2 (15)
Dose increased[c]	0	11 (25)	6 (19)	5 (38)
Dose held[d]	0	11 (25)	8 (26)	3 (23)
Dose missed[e]	0	4 (9)	4 (13)	0
Dose interrupted	5 (10)	0	0	0
Dose delayed[f]	36 (75)	5 (11)	4 (13)	1 (8)
Dose discontinued permanently	6 (13)	7 (16)	5 (16)	2 (15)
Reason for Modification, n(%)				
Adverse Event	34 (71)	20 (45)	15 (48)	5 (38)
Other	14 (29)	24 (55)	16 (52)	8 (62)

a Time to first dose modification is defined as the date of first dose modification – date of first dose + 1. For Bexarotene arm, dose modification on Fenofibrate is not considered, date of first dose refers to the date of first Bexarotene dose.
b Number of cycles prior to first dose modification is defined as the number of cycles of treatment (receipt of any dose in a cycle) before the date of first dose modification. If the first dose modification occurs at C1D1, the number of cycles will be 0. For Bexarotene arm, if the first dose modification occurs on the first dose of Bexarotene, regardless of the fenofibrate dosing records, the number of cycles will be 0.
c Note for Methotrexate or Bexarotene, it is possible that the dose is reduced first and then increased. The action of dose increased does not necessarily mean the increased dose is higher than baseline dose.
d Dose Held: The planned or scheduled dose was not given as a result of an intentional physician intervention. No drug was administered.
e Dose Missed: The dose was not administered for reason(s) other than physician intervention.
f Dose Delayed: The scheduled dose was given but not within the timeframe specified by the protocol for that particular scheduled dosing day/cycle. Note: Not applicable for Bexarotene daily dosing.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.1.1.5.2-summ_dosemod.sas 15DEC2016: 10:43

Table ADT14.1.1.5.3
Dose Intensity[a] by Cycle
Safety Population

		Bexarotene[b] N=37		
	Brentuximab Vedotin N=66	Pre-treatment of Fenofibrate N=36	Bexarotene N=36	Methotrexate N=25
Dose Intensity (mg/week) at Cycle 1				
n	66	36	36	25
Mean (std dev)	46.08 (8.979)	1099.94 (334.962)	3109.38 (1142.027)	22.41 (11.278)
Median	46.67	1015.00	3150.00	20.00
Min, Max	27.0, 60.0	145.0, 2100.0	1050.0, 5250.0	5.0, 50.0
Dose Intensity (mg/week) at Cycle 2				
n	61		34	20
Mean (std dev)	45.19 (9.384)		2549.26 (1156.298)	23.45 (12.512)
Median	42.67		2475.00	20.00
Min, Max	25.7, 60.0		200.0, 4900.0	4.0, 50.0
Dose Intensity (mg/week) at Cycle 3				
n	60		29	16
Mean (std dev)	44.76 (9.386)		2431.90 (1099.490)	28.00 (9.445)
Median	42.33		2500.00	25.00
Min, Max	25.3, 60.0		200.0, 4900.0	15.0, 50.0

a Dose intensity is calculated as total amount of dose taken (mg) for the cycle/3. For Bexarotene at Cycle 1, divided by 2. For Fenofibrate, divided by 1.
b This column is separated into two columns representing pre-treatment of fenofibrate from C1D1 to C1D7 and treatment of Bexarotene starting from C1D8 for the same set of patients randomized to the Bexarotene arm.
Subject [redacted] received pre-treatment of Fenofibrate but did not receive any dose of Bexarotene.
Subject [redacted] only received Bexarotene but did not receive any dose of pre-treatment of Fenofibrate.

Table ADT14.1.1.5.3
Dose Intensity[a] by Cycle
Safety Population

		Bexarotene[b] N=37		
	Brentuximab Vedotin N=66	Pre-treatment of Fenofibrate N=36	Bexarotene N=36	Methotrexate N=25
Dose Intensity (mg/week) at Cycle 4				
n	56		23	12
Mean (std dev)	45.03 (9.042)		2746.74 (1167.999)	28.61 (10.117)
Median	42.33		2625.00	27.50
Min, Max	27.0, 60.0		800.0, 4900.0	15.0, 50.0
Dose Intensity (mg/week) at Cycle 5				
n	50		20	10
Mean (std dev)	44.31 (9.338)		2877.50 (1049.433)	26.20 (7.300)
Median	42.00		3150.00	27.50
Min, Max	25.0, 60.0		1050.0, 4725.0	10.0, 37.0
Dose Intensity (mg/week) at Cycle 6				
n	46		18	8
Mean (std dev)	43.56 (10.036)		2722.22 (1135.713)	29.42 (6.536)
Median	42.00		3075.00	29.17
Min, Max	24.3, 60.0		900.0, 4725.0	20.0, 40.0

a Dose intensity is calculated as total amount of dose taken (mg) for the cycle/3. For Bexarotene at Cycle 1, divided by 2. For Fenofibrate, divided by 1.
b This column is separated into two columns representing pre-treatment of fenofibrate from C1D1 to C1D7 and treatment of Bexarotene starting from C1D8 for the same set of patients randomized to the Bexarotene arm.
Subject [redacted] received pre-treatment of Fenofibrate but did not receive any dose of Bexarotene.
Subject [redacted] only received Bexarotene but did not receive any dose of pre-treatment of Fenofibrate.

Table ADT14.1.1.5.3
Dose Intensity[a] by Cycle
Safety Population

		Bexarotene[b] N=37		
	Brentuximab Vedotin N=66	Pre-treatment of Fenofibrate N=36	Bexarotene N=36	Methotrexate N=25
Dose Intensity (mg/week) at Cycle 7				
n	43		14	5
Mean (std dev)	41.60 (10.954)		3042.86 (1189.555)	22.00 (7.583)
Median	40.00		3150.00	25.00
Min, Max	18.0, 60.0		1050.0, 4725.0	10.0, 30.0
Dose Intensity (mg/week) at Cycle 8				
n	42		13	3
Mean (std dev)	40.25 (10.332)		3025.00 (1260.869)	25.00 (5.000)
Median	39.00		3150.00	25.00
Min, Max	18.0, 60.0		225.0, 4900.0	20.0, 30.0
Dose Intensity (mg/week) at Cycle 9				
n	39		12	3
Mean (std dev)	39.33 (10.334)		2902.08 (993.070)	25.00 (5.000)
Median	39.00		3150.00	25.00
Min, Max	17.0, 60.0		1050.0, 4600.0	20.0, 30.0

a Dose intensity is calculated as total amount of dose taken (mg) for the cycle/3. For Bexarotene at Cycle 1, divided by 2. For Fenofibrate, divided by 1.
b This column is separated into two columns representing pre-treatment of fenofibrate from C1D1 to C1D7 and treatment of Bexarotene starting from C1D8 for the same set of patients randomized to the Bexarotene arm.
Subject [redacted] received pre-treatment of Fenofibrate but did not receive any dose of Bexarotene.
Subject [redacted] only received Bexarotene but did not receive any dose of pre-treatment of Fenofibrate.

Table ADT14.1.1.5.3
Dose Intensity[a] by Cycle
Safety Population

		Bexarotene[b] N=37		
	Brentuximab Vedotin N=66	Pre-treatment of Fenofibrate N=36	Bexarotene N=36	Methotrexate N=25
Dose Intensity (mg/week) at Cycle 10				
n	39		11	3
Mean (std dev)	39.08 (10.667)		2997.73 (827.984)	25.00 (5.000)
Median	39.00		3150.00	25.00
Min, Max	17.0, 60.0		1575.0, 4200.0	20.0, 30.0
Dose Intensity (mg/week) at Cycle 11				
n	36		10	3
Mean (std dev)	39.36 (11.045)		2862.50 (747.147)	25.00 (5.000)
Median	39.00		3150.00	25.00
Min, Max	17.0, 60.0		1800.0, 4200.0	20.0, 30.0
Dose Intensity (mg/week) at Cycle 12				
n	34		7	3
Mean (std dev)	38.64 (11.250)		2792.86 (802.822)	25.00 (5.000)
Median	38.67		2850.00	25.00
Min, Max	17.0, 60.0		1900.0, 4200.0	20.0, 30.0

a Dose intensity is calculated as total amount of dose taken (mg) for the cycle/3. For Bexarotene at Cycle 1, divided by 2. For Fenofibrate, divided by 1.
b This column is separated into two columns representing pre-treatment of fenofibrate from C1D1 to C1D7 and treatment of Bexarotene starting from C1D8 for the same set of patients randomized to the Bexarotene arm.
Subject [redacted] received pre-treatment of Fenofibrate but did not receive any dose of Bexarotene.
Subject [redacted] only received Bexarotene but did not receive any dose of pre-treatment of Fenofibrate.

Table ADT14.1.1.5.3
Dose Intensity[a] by Cycle
Safety Population

		Bexarotene[b] N=37		
	Brentuximab Vedotin N=66	Pre-treatment of Fenofibrate N=36	Bexarotene N=36	Methotrexate N=25
Dose Intensity (mg/week) at Cycle 13				
n	29		6	2
Mean (std dev)	38.55 (11.859)		2508.33 (988.138)	25.00 (7.071)
Median	39.00		2100.00	25.00
Min, Max	17.0, 60.0		1500.0, 4200.0	20.0, 30.0
Dose Intensity (mg/week) at Cycle 14				
n	28		4	2
Mean (std dev)	38.43 (11.653)		2887.50 (1005.298)	25.00 (7.071)
Median	38.33		2625.00	25.00
Min, Max	17.0, 60.0		2100.0, 4200.0	20.0, 30.0
Dose Intensity (mg/week) at Cycle 15				
n	26		4	2
Mean (std dev)	38.59 (11.796)		2787.50 (976.708)	25.00 (7.071)
Median	38.67		2625.00	25.00
Min, Max	17.0, 60.0		1900.0, 4000.0	20.0, 30.0

a Dose intensity is calculated as total amount of dose taken (mg) for the cycle/3. For Bexarotene at Cycle 1, divided by 2. For Fenofibrate, divided by 1.
b This column is separated into two columns representing pre-treatment of fenofibrate from C1D1 to C1D7 and treatment of Bexarotene starting from C1D8 for the same set of patients randomized to the Bexarotene arm.
Subject [redacted] received pre-treatment of Fenofibrate but did not receive any dose of Bexarotene.
Subject [redacted] only received Bexarotene but did not receive any dose of pre-treatment of Fenofibrate.

Table ADT14.1.1.5.3
Dose Intensity[a] by Cycle
Safety Population

		Bexarotene[b] N=37		
	Brentuximab Vedotin N=66	Pre-treatment of Fenofibrate N=36	Bexarotene N=36	Methotrexate N=25
Dose Intensity (mg/week) at Cycle 16				
n	24		3	2
Mean (std dev)	39.17 (12.131)		3183.33 (1000.417)	25.00 (7.071)
Median	39.00		3150.00	25.00
Min, Max	17.0, 60.0		2200.0, 4200.0	20.0, 30.0

a Dose intensity is calculated as total amount of dose taken (mg) for the cycle/3. For Bexarotene at Cycle 1, divided by 2. For Fenofibrate, divided by 1.
b This column is separated into two columns representing pre-treatment of fenofibrate from C1D1 to C1D7 and treatment of Bexarotene starting from C1D8 for the same set of patients randomized to the Bexarotene arm.
Subject [redacted] received pre-treatment of Fenofibrate but did not receive any dose of Bexarotene.
Subject [redacted] only received Bexarotene but did not receive any dose of pre-treatment of Fenofibrate.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.1.1.5.3-doseint.sas 13DEC2016: 22:58

Table ADT14.1.1.5.4
Relative Dose Intensity[a] by Cycle
Safety Population

a Relative Dose Intensity is defined as 100*(Total amount of dose taken (mg) for the cycle/ Total dose expected (mg) for the cycle)
- For brentuximab vedotin arm,
  - Total dose expected = sum of expected dose for the cycle, where expected dose = prescribed dose level at C1D1* actual weight used for the prescribed dose calculation derived as:
    - weight at current cycle if the box for question "Check if this weight was used in dose preparation calculation" on the vital sign eCRF is checked "Yes".
    - actual weight used for the prescribed dose calculation at previous cycle if the box is not checked. If the box is not checked at C1D1, use the weight at screening.
    - For patients weighing greater than 100kg, 100 kg should be used for the above calculation.
- For Methotrexate arm, it is not calculated; per protocol there is a range of permitted doses, therefore there is no expected dose.
- For Bexarotene arm, total dose expected = sum of expected dose each day from date of first dose to date of last dose for the cycle, where expected dose each day = (prescribed dose level for the first dose (mg/m2)*baseline BSA (m2)) rounded to the nearest 75 mg.

b This column is separated into two columns representing pre-treatment of fenofibrate from C1D1 to C1D7 and treatment of Bexarotene starting from C1D8 for the same set of patients randomized to the Bexarotene arm.

Subject [redacted] received pre-treatment of Fenofibrate but did not receive any dose of Bexarotene.
Subject [redacted] only received Bexarotene but did not receive any dose of pre-treatment of Fenofibrate.

Table ADT14.1.1.5.4
Relative Dose Intensity[a] by Cycle
Safety Population

		Bexarotene[b] N=37	
	Brentuximab Vedotin N=66	Pre-treatment of Fenofibrate N=36	Bexarotene N=36	Methotrexate N=25
Relative Dose Intensity (%) at Cycle 1				
n	66		36	
Mean (std dev)	99.78 (1.754)		88.76 (17.353)	
Median	100.00		100.00	
Min, Max	87.9, 103.0		50.0, 100.0	
Relative Dose Intensity (%) at Cycle 2				
n	61		34	
Mean (std dev)	98.58 (7.786)		82.43 (26.505)	
Median	100.00		100.00	
Min, Max	49.5, 103.0		19.6, 120.0	
Relative Dose Intensity (%) at Cycle 3				
n	60		29	
Mean (std dev)	98.11 (8.986)		85.72 (35.270)	
Median	100.00		100.00	
Min, Max	48.5, 105.7		17.9, 150.0	
Relative Dose Intensity (%) at Cycle 4				
n	56		23	
Mean (std dev)	98.70 (6.410)		95.25 (42.774)	
Median	100.00		100.00	
Min, Max	66.0, 105.7		25.0, 200.0	

Table ADT14.1.1.5.4
Relative Dose Intensity[a] by Cycle
Safety Population

	Brentuximab Vedotin N=66	Bexarotene[b] N=37	
		Pre-treatment of Fenofibrate N=36	Bexarotene N=36	Methotrexate N=25
Relative Dose Intensity (%) at Cycle 5				
n	50		20	
Mean (std dev)	97.88 (8.101)		95.23 (48.397)	
Median	100.00		85.71	
Min, Max	66.0, 104.0		25.0, 200.0	
Relative Dose Intensity (%) at Cycle 6				
n	46		18	
Mean (std dev)	96.40 (10.614)		91.44 (47.618)	
Median	100.00		86.77	
Min, Max	66.0, 104.0		19.6, 160.0	
Relative Dose Intensity (%) at Cycle 7				
n	43		14	
Mean (std dev)	92.70 (14.291)		101.96 (54.725)	
Median	99.98		100.00	
Min, Max	66.0, 111.8		28.6, 200.0	
Relative Dose Intensity (%) at Cycle 8				
n	42		13	
Mean (std dev)	90.89 (15.125)		100.94 (50.019)	
Median	99.68		100.00	
Min, Max	66.0, 111.8		33.3, 161.9	

Table ADT14.1.1.5.4
Relative Dose Intensity[a] by Cycle
Safety Population

		Bexarotene[b] N=37	
	Brentuximab Vedotin N=66	Pre-treatment of Fenofibrate N=36	Bexarotene N=36	Methotrexate N=25
Relative Dose Intensity (%) at Cycle 9				
n	39		12	
Mean (std dev)	90.71 (15.337)		104.00 (48.876)	
Median	99.64		97.62	
Min, Max	65.9, 111.8		33.3, 160.0	
Relative Dose Intensity (%) at Cycle 10				
n	39		11	
Mean (std dev)	90.21 (15.973)		104.81 (45.040)	
Median	99.67		100.00	
Min, Max	66.0, 111.8		28.1, 160.0	
Relative Dose Intensity (%) at Cycle 11				
n	36		10	
Mean (std dev)	91.02 (15.771)		97.35 (40.140)	
Median	99.69		92.86	
Min, Max	65.9, 111.8		36.1, 160.0	
Relative Dose Intensity (%) at Cycle 12				
n	34		7	
Mean (std dev)	89.19 (16.180)		96.99 (47.640)	
Median	99.56		100.00	
Min, Max	65.9, 111.8		25.4, 160.0	

Table ADT14.1.1.5.4
Relative Dose Intensity[a] by Cycle
Safety Population

		Bexarotene[b] N=37	
	Brentuximab Vedotin N=66	Pre-treatment of Fenofibrate N=36	Bexarotene N=36	Methotrexate N=25
Relative Dose Intensity (%) at Cycle 13				
n	29		6	
Mean (std dev)	89.21 (15.737)		90.50 (45.589)	
Median	99.49		100.00	
Min, Max	65.9, 103.4		25.9, 160.0	
Relative Dose Intensity (%) at Cycle 14				
n	28		4	
Mean (std dev)	88.55 (15.485)		104.29 (42.282)	
Median	98.87		100.00	
Min, Max	65.9, 103.3		57.1, 160.0	
Relative Dose Intensity (%) at Cycle 15				
n	26		4	
Mean (std dev)	87.74 (15.573)		100.88 (43.281)	
Median	97.55		93.18	
Min, Max	65.9, 103.0		57.1, 160.0	
Relative Dose Intensity (%) at Cycle 16				
n	24		3	
Mean (std dev)	88.21 (15.546)		105.71 (51.666)	
Median	98.87		100.00	
Min, Max	65.9, 103.0		57.1, 160.0	

Table ADT14.1.1.5.5
Actual Dose Level[a] by Cycle
Safety Population - subjects treated with Brentuximab Vendotin

	Brentuximab Vedotin N=66
Actual Dose Level (mg/kg) at Cycle 1	
n	66
Mean (std dev)	179.61 (3.156)
Median	180.00
Min, Max	158.1, 185.5
Actual Dose Level (mg/kg) at Cycle 2	
n	61
Mean (std dev)	177.44 (14.015)
Median	180.00
Min, Max	89.1, 185.5
Actual Dose Level (mg/kg) at Cycle 3	
n	60
Mean (std dev)	176.59 (16.175)
Median	180.00
Min, Max	87.4, 190.2

a Actual Dose Level is defined as Total amount of dose taken (mg) for the cycle/ actual weight used for the prescribed dose at the cycle (kg)
- weight at current cycle if the box for question "Check if this weight was used in dose preparation calculation" on the vital sign eCRF is checked "Yes".
- actual weight used for the prescribed dose calculation at previous cycle if the box is not checked. If the box is not checked at C1D1, use the weight at screening.
- For patients weighing greater than 100kg, 100 kg should be used for the above calculation.

b Overall Actual Dose Level is Total amount of dose taken (mg) / Total weight

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.1.1.5.5-actdose.sas 13DEC2016: 23:00

Table ADT14.1.1.5.5
Actual Dose Level[a] by Cycle
Safety Population - subjects treated with Brentuximab Vendotin

	Brentuximab Vedotin N=66
Actual Dose Level (mg/kg) at Cycle 4	
n	56
Mean (std dev)	177.67 (11.539)
Median	180.00
Min, Max	118.8, 190.2
Actual Dose Level (mg/kg) at Cycle 5	
n	50
Mean (std dev)	176.18 (14.583)
Median	180.00
Min, Max	118.8, 187.2
Actual Dose Level (mg/kg) at Cycle 6	
n	46
Mean (std dev)	173.52 (19.104)
Median	180.00
Min, Max	118.8, 187.2

a Actual Dose Level is defined as Total amount of dose taken (mg) for the cycle/ actual weight used for the prescribed dose at the cycle (kg)
- weight at current cycle if the box for question "Check if this weight was used in dose preparation calculation" on the vital sign eCRF is checked "Yes".
- actual weight used for the prescribed dose calculation at previous cycle if the box is not checked. If the box is not checked at C1D1, use the weight at screening.
- For patients weighing greater than 100kg, 100 kg should be used for the above calculation.

b Overall Actual Dose Level is Total amount of dose taken (mg) / Total weight

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.1.1.5.5-actdose.sas 13DEC2016: 23:00

Table ADT14.1.1.5.5
Actual Dose Level[a] by Cycle
Safety Population - subjects treated with Brentuximab Vendotin

	Brentuximab Vedotin N=66
Actual Dose Level (mg/kg) at Cycle 7	
n	43
Mean (std dev)	166.86 (25.723)
Median	179.97
Min, Max	118.8, 201.3
Actual Dose Level (mg/kg) at Cycle 8	
n	42
Mean (std dev)	163.60 (27.225)
Median	179.42
Min, Max	118.8, 201.3
Actual Dose Level (mg/kg) at Cycle 9	
n	39
Mean (std dev)	163.28 (27.607)
Median	179.36
Min, Max	118.6, 201.3

a Actual Dose Level is defined as Total amount of dose taken (mg) for the cycle/ actual weight used for the prescribed dose at the cycle (kg)
- weight at current cycle if the box for question "Check if this weight was used in dose preparation calculation" on the vital sign eCRF is checked "Yes".
- actual weight used for the prescribed dose calculation at previous cycle if the box is not checked. If the box is not checked at C1D1, use the weight at screening.
- For patients weighing greater than 100kg, 100 kg should be used for the above calculation.

b Overall Actual Dose Level is Total amount of dose taken (mg) / Total weight

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.1.1.5.5-actdose.sas 13DEC2016: 23:00

Table ADT14.1.1.5.5
Actual Dose Level[a] by Cycle
Safety Population - subjects treated with Brentuximab Vendotin

	Brentuximab Vedotin N=66
Actual Dose Level (mg/kg) at Cycle 10	
n	39
Mean (std dev)	162.37 (28.752)
Median	179.41
Min, Max	118.8, 201.3
Actual Dose Level (mg/kg) at Cycle 11	
n	36
Mean (std dev)	163.83 (28.389)
Median	179.45
Min, Max	118.6, 201.3
Actual Dose Level (mg/kg) at Cycle 12	
n	34
Mean (std dev)	160.55 (29.124)
Median	179.22
Min, Max	118.6, 201.3

a Actual Dose Level is defined as Total amount of dose taken (mg) for the cycle/ actual weight used for the prescribed dose at the cycle (kg)
- weight at current cycle if the box for question "Check if this weight was used in dose preparation calculation" on the vital sign eCRF is checked "Yes".
- actual weight used for the prescribed dose calculation at previous cycle if the box is not checked. If the box is not checked at C1D1, use the weight at screening.
- For patients weighing greater than 100kg, 100 kg should be used for the above calculation.

b Overall Actual Dose Level is Total amount of dose taken (mg) / Total weight

Table ADT14.1.1.5.5
Actual Dose Level[a] by Cycle
Safety Population - subjects treated with Brentuximab Vendotin

	Brentuximab Vedotin N=66
Actual Dose Level (mg/kg) at Cycle 13	
n	29
Mean (std dev)	160.58 (28.327)
Median	179.07
Min, Max	118.6, 186.2
Actual Dose Level (mg/kg) at Cycle 14	
n	28
Mean (std dev)	159.40 (27.874)
Median	177.97
Min, Max	118.6, 185.9
Actual Dose Level (mg/kg) at Cycle 15	
n	26
Mean (std dev)	157.93 (28.032)
Median	175.58
Min, Max	118.6, 185.5

a Actual Dose Level is defined as Total amount of dose taken (mg) for the cycle/ actual weight used for the prescribed dose at the cycle (kg)
- weight at current cycle if the box for question "Check if this weight was used in dose preparation calculation" on the vital sign eCRF is checked "Yes".
- actual weight used for the prescribed dose calculation at previous cycle if the box is not checked. If the box is not checked at C1D1, use the weight at screening.
- For patients weighing greater than 100kg, 100 kg should be used for the above calculation.

b Overall Actual Dose Level is Total amount of dose taken (mg) / Total weight

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.1.1.5.5-actdose.sas 13DEC2016: 23:00

Table ADT14.1.1.5.5
Actual Dose Level[a] by Cycle
Safety Population - subjects treated with Brentuximab Vendotin

	Brentuximab Vedotin N=66
Actual Dose Level (mg/kg) at Cycle 16	
n	24
Mean (std dev)	158.78 (27.982)
Median	177.97
Min, Max	118.6, 185.5
Overall Actual Dose Level[b] (mg/kg)	
n	66
Mean (std dev)	1.71 (0.159)
Median	1.79
Min, Max	1.2, 1.9

a Actual Dose Level is defined as Total amount of dose taken (mg) for the cycle/ actual weight used for the prescribed dose at the cycle (kg)
- weight at current cycle if the box for question "Check if this weight was used in dose preparation calculation" on the vital sign eCRF is checked "Yes".
- actual weight used for the prescribed dose calculation at previous cycle if the box is not checked. If the box is not checked at C1D1, use the weight at screening.
- For patients weighing greater than 100kg, 100 kg should be used for the above calculation.

b Overall Actual Dose Level is Total amount of dose taken (mg) / Total weight

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.1.1.5.5-actdose.sas 13DEC2016: 23:00

Table 14.3.1.15.1A
Logistic Regression Analysis of ORR4 on Baseline Biomarkers – CD30 expression from skin biopsy (average[a])
MF patients in All enrolled population

Baseline Biomarker in Model	Odds Ratio[d]	95% Confidence Interval	P-value for interaction between CD30 and treatment arm[b]	p-value for CD30 effect[c]
Treatment	9.265	3.084, 27.840	0.113	0.065

ORR4 is defined as overall response that lasts at least 4 months i.e. Date of last response (CR, PR or Relapse) – Date of first response (CR or PR) >= 4 months.
Logistic regression model is to predict the outcome of ORR4 based on independent variables of the baseline CD30 from skin biopsies, treatment group, and interaction term between CD30 and treatment.
a Average CD30 expression based on Ventana worksheet among all biopsies for baseline visit.
b The p-value for the interaction term from the logistic regression model is reported. If this p-value is > 0.05, then odds ratio of ORR4 between treatment and control is not associated with CD30 expression level.
c The p-value for the CD30 effect is reported. If p-value for interaction is > 0.05, the logistic regression model will drop the interaction term.
If both p-values are >0.05, then the probability of ORR4 is not associated with CD30 expression for both arms.
d If p-value for interaction is <0.05, then the odds ratio should be calculated as the odds ratio between treatment and comparator arm at the average CD30 value among all patients; if p-value for interaction is > 0.05, the logistic regression model will drop the interaction term and the odds ratio is between treatment and comparator arm.
Higher odds ratio indicates higher ORR4 in the BV arm.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.15.1A-lr_orr4_cd30avg_enrl.sas 19SEP2016: 20:52

Table 14.3.1.16.1A
Cox Regression Analysis of PFS per IRF on Baseline Biomarker –CD30 expression from skin biopsy (average[a])
MF patients in All enrolled population

Baseline Biomarker in Model	Hazard Ratio[d]	95% Confidence Interval	P-value for interaction between CD30 and treatment arm[b]	p-value for CD30 effect[c]
Treatment	0.264	0.159, 0.438	0.900	0.556

Cox regression model is to predict PFS per IRF based on independent variables of the average baseline CD30 values from skin biopsies, treatment group, and interaction term between CD30 and treatment.
a Average CD30 expression based on Ventana worksheet among all biopsies for baseline visit
b The p-value for the interaction term from the Cox regression model is reported. If this p-value is > 0.05, then hazard ratio between treatment and control is not associated with CD30 expression level.
c The p-value for the CD30 effect is reported.If p-value for interaction is > 0.05, the Cox regression model will drop the interaction term.
d If p-value for interaction is <0.05, then the hazard ratio should be calculated as the hazard ratio between treatment and comparator arm at the average CD30 value among all patients; if p-value for interaction is > 0.05, the Cox regression model will drop the interaction term and the hazard ratio is between treatment and comparator arm. Lower hazard ratio indicates better results in the BV arm.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.16.1A-cox_cd30avg_enrl.sas 19SEP2016: 20:53

目次

略号一覧表 4
2.7.3 臨床的有効性 6
2.7.3.1 背景及び概観 6
2.7.3.1.1 各試験の試験デザインの概要 6
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 19
2.7.3.2.1 C25001 試験 19
2.7.3.2.2 SGN-35-OU 試験 49
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 66
2.7.3.3.1 試験対象集団 66
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 66
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 67
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 73
2.7.3.4.1 CD30 陽性 CTCL 成人患者に対する本剤の投与 73
2.7.3.4.2 曝露－反応解析 73
2.7.3.4.3 日本人 CTCL 患者への本剤の投与 73
2.7.3.4.4 用量調節の必要性 74
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 75
2.7.3.6 参考文献 75
2.7.3.7 付録 77

表

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験の一覧 6
表 2.7.3.1-2　有効性評価項目 10
表 2.7.3.1-3　主な有効性評価項目の定義 11
表 2.7.3.1-4　GRS 及び各要素の評価（主要解析） 13
表 2.7.3.1-5　有効性の評価に使用した解析対象集団 15
表 2.7.3.2-1　人口統計学的特性（C25001 試験、ITT 解析対象集団） 20
表 2.7.3.2-2　疾患のベースライン時の特性及び病期分類（C25001 試験、ITT 解析対象集団） 21
表 2.7.3.2-3　4 ヵ月以上持続する客観的奏効を達成した被験者の割合（ORR4）（IRF 判定）　（C25001 試験、ITT 解析対象集団） 23
表 2.7.3.2-4　診断疾患別の ORR4（IRF 判定）（C25001 試験、ITT 解析対象集団） 25
表 2.7.3.2-5　最良効果（IRF 判定）（C25001 試験、ITT 解析対象集団） 26
表 2.7.3.2-6　無増悪生存期間（PFS）（IRF 判定）　（C25001 試験、ITT 解析対象集団） 28

表 2.7.3.2-7　Skindex-29（症状ドメイン）スコアのベースラインからの最大変化量（C25001 試験、ITT 解析対象集団） 33
表 2.7.3.2-8　奏効期間（IRF 判定）（C25001 試験、ITT 解析対象集団、最終解析時点） 35
表 2.7.3.2-9　皮膚奏効期間（治験責任医師判定）（C25001 試験、ITT 解析対象集団のうち奏効被験者） 37
表 2.7.3.2-10　無イベント生存期間（EFS）（IRF 判定）（C25001 試験、ITT 解析対象集団、最終解析時点） 39
表 2.7.3.2-11　GRS 総合最良効果（IRF 判定）（C25001 試験、ITT 解析対象集団） 43
表 2.7.3.2-12　皮膚病変の最良効果（治験責任医師判定）（C25001 試験、ITT 解析対象集団、最終解析時点） 44
表 2.7.3.2-13　臨床的特性及び TNMB 分類別の客観的奏効（IRF 判定）（C25001 試験、ITT 解析対象集団の MF 被験者、最終解析時点） 47
表 2.7.3.2-14　臨床的特性及び TNM 分類別の客観的奏効（IRF 判定）（C25001 試験、ITT 解析対象集団の pcALCL 被験者、最終解析時点） 48
表 2.7.3.2-15　人口統計学的及び他の基準値の特性（SGN-35-OU 試験、FAS） 50
表 2.7.3.2-16　人口統計学的及び他の基準値の特性（SGN-35-OU 試験、mFAS） 52
表 2.7.3.2-17　ORR4（IRF 判定）（SGN-35-OU 試験、FAS） 54
表 2.7.3.2-18　ORR4（IRF 判定）（SGN-35-OU 試験、mFAS） 54
表 2.7.3.2-19　ORR4（治験責任医師判定）（SGN-35-OU 試験、FAS） 55
表 2.7.3.2-20　ORR4（治験責任医師判定）（SGN-35-OU 試験、mFAS） 55
表 2.7.3.2-21　皮膚評価に基づく ORR4（治験責任医師判定）（SGN-35-OU 試験、FAS） 55
表 2.7.3.2-22　皮膚評価に基づく ORR4（治験責任医師判定）（SGN-35-OU 試験、mFAS） 56
表 2.7.3.2-23　無増悪生存期間（IRF 判定）（SGN-35-OU 試験、FAS） 57
表 2.7.3.2-24　皮膚評価に基づく PFS（IRF 判定） 59
表 2.7.3.2-25　皮膚病変の最良効果（治験責任医師判定）（SGN-35-OU 試験、FAS） 61
表 2.7.3.2-26　皮膚病変の最良効果（治験責任医師判定）（SGN-35-OU 試験、mFAS） 61
表 2.7.3.2-27　ORR1（治験責任医師判定／IRF 判定）（SGN-35-OU 試験、FAS） 62
表 2.7.3.2-28　ORR1（治験責任医師判定／IRF 判定）（SGN-35-OU 試験、mFAS） 62
表 2.7.3.2-29　GRS 総合最良効果（IRF 判定）（SGN-35-OU 試験、FAS） 63
表 2.7.3.2-30　GRS 総合最良効果（IRF 判定）（SGN-35-OU 試験、mFAS） 63
表 2.7.3.2-31　皮膚評価に基づく ORR4（IRF 判定）（SGN-35-OU 試験、FAS） 64
表 2.7.3.2-32　皮膚評価に基づく ORR4（IRF 判定）（SGN-35-OU 試験、mFAS） 64
表 2.7.3.2-33　皮膚評価に基づく ORR1（治験責任医師判定／IRF 判定）（SGN-35-OU 試験、FAS） 65
表 2.7.3.2-34　皮膚評価に基づく ORR1（治験責任医師判定／IRF 判定）（SGN-35-OU 試験、mFAS） 65

表 2.7.3.3-1　高齢者の年齢別の ORR4（IRF 判定）（C25001 試験、ITT 解析対象集団、最終解析時点） 69
表 2.7.3.3-2　ORR4（IRF 判定）の部分集団解析（SGN-35-OU 試験、FAS） 71

図

図 2.7.3.2-1　PFS（IRF 判定）の Kaplan-Meier 曲線（C25001 試験、ITT 解析対象集団、最終解析時点） 30
図 2.7.3.2-2　PFS（IRF 判定）の Kaplan-Meier 曲線（C25001 試験、ITT 解析対象集団、試験終了時点） 30
図 2.7.3.2-3　Skindex-29（症状ドメイン）スコアのベースラインからの平均変化量の推移（C25001 試験、ITT 解析対象集団、最終解析時点） 34
図 2.7.3.2-4　皮膚評価に基づく PFS（治験責任医師判定）の Kaplan-Meier 曲線（C25001 試験、ITT 解析対象集団のうち奏効被験者、最終解析時点） 38
図 2.7.3.2-5　Skindex-29 複合スコアのベースラインからの変化の平均値（C25001 試験、ITT 解析対象集団、最終解析時点） 41
図 2.7.3.2-6　FACT-G スコアのベースラインからの変化の平均値（C25001 試験、ITT 解析対象集団、最終解析時点） 42
図 2.7.3.2-7　診断疾患別の mSWAT スコアの変化率の中央値及び GRS 総合最良効果（C25001 試験、ITT 解析対象集団、最終解析時点） 45
図 2.7.3.2-8　全生存期間（C25001 試験、ITT 解析対象集団、試験終了時点） 46
図 2.7.3.2-9　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（IRF 判定）（SGN-35-OU 試験、FAS1） 57
図 2.7.3.2-10　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（IRF 判定）（SGN-35-OU 試験、FAS2） 58
図 2.7.3.2-11　皮膚評価に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（IRF 判定）（SGN-35-OU 試験、FAS1） 59
図 2.7.3.2-12　皮膚評価に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（IRF 判定）（SGN-35-OU 試験、FAS2） 60
図 2.7.3.3-1　ORR4（IRF 判定）の部分集団フォレストプロット（C25001 試験、ITT 解析対象集団、最終解析時点） 68
図 2.7.3.3-2　PFS（IRF 判定）の部分集団フォレストプロット（C25001 試験、ITT 解析対象集団、最終解析時点） 72

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明	
ADA	antidrug antibody	抗薬物抗体
ADC	antibody-drug conjugate	抗体薬物複合体
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
BSA	body surface area	体表面積
CDF	cumulative distribution function	累積分布関数
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	欧州医薬品委員会
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete response	完全奏効
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTCL	cutaneous T-cell lymphoma	皮膚 T 細胞リンパ腫
DLQI	Dermatology Life Quality Index	皮膚の状態に関するアンケート
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	—
EFS	event-free survival	無イベント生存期間
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EORTC	Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer	—
EOT	end of treatment	投与終了（時）
EQ-5D-3L	European Quality of Life 5-Dimension Three Level Version	—
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy-General	—
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GRS	global response score	—
IRF	independent review facility	独立評価委員会
ISCL	International Society for Cutaneous Lymphoma	—
ITT	intent-to-treat	—
MF	mycosis fungoides	菌状息肉症
mFAS	modified full analysis set	調整された最大の解析対象集団
MID	minimal important difference	最小重要差
mSWAT	modified severity-weighted assessment tool	—
NE	not estimable	推定不能
OPDREC	Objective Primary Disease Response Evaluation Criteria	客観的な原疾患の治療効果判定基準
ORR	objective response rate	客観的奏効率
ORR1	objective response rate lasting at least 4 weeks	4 週間以上持続する客観的奏効（を達成した被験者の割合）
ORR4	objective response rate lasting at least 4 months	4 ヵ月以上持続する客観的奏効（を達成した被験者の割合）
OS	overall survival	全生存期間
pcALCL	primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma	原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫
PD	progressive disease	進行
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PP	per protocol	—
PR	partial response	部分奏効
QOL	quality of life	—

略号	略していない表現又は説明	
sALCL	systemic anaplastic large cell lymphoma	全身性未分化大細胞リンパ腫
SD	stable disease	安定
SS	Sézary syndrome	セザリー症候群
TNMB	Tumor-Node-Metastasis-Blood	―
TTO	time trade-off	時間得失
ULN	upper limit of the normal range	（施設）基準値上限
USCLC	the United States Cutaneous Lymphoma Consortium	―
VAS	visual analog scale	視覚的アナログ尺度

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 各試験の試験デザインの概要

有効性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.3.1-1 に示した。

CD30 を発現する皮膚 T 細胞リンパ腫（CTCL）に対するブレンツキシマブ　ベドチン（以下、本剤）の有効性を、海外第 3 相国際共同治験（以下、C25001 試験）及び国内第 2 相医師主導治験（以下、SGN-35-OU 試験）の 2 試験の結果に基づき評価した。

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験の一覧

試験番号 （開発相） 実施地域	対象疾患／試験デザイン 本剤の用法・用量／ 本剤の投与期間(a)	主な有効性評価項目	登録例数 試験期間 実施状況	添付資料 番号 資料区分
C25001 （第 3 相） 海外	CD30 陽性 CTCL 患者（MF 又は pcALCL）(b)／ 本剤の有効性、安全性及び QOL の評価を目的とする 2 群ランダム化非盲検試験（本剤 vs メトトレキサート又はベキサロテン）／ 本剤 1.8 mg/kg 3 週に 1 回静脈内投与／ 16 サイクル	主要 ORR4 を達成した被験者の割合（IRF 判定） 重要な副次 · CR を達成した被験者の割合（CR 率）（IRF 判定） · PFS（IRF 判定） · Skindex-29 質問票（症状ドメイン）の変化	ブレンツキシマブ ベドチン群：66 例 治験責任医師が選択した化学療法群：65 例 メトトレキサート：27 例 ベキサロテン：38 例 2012 年 6 月～2018 年 7 月（最後の被験者の最終来院／交信日） 試験終了	5.3.5.1-1 評価
SGN-35-OU （第 2 相） 国内、医師主導	再発又は難治性の CD30 陽性の CTCL 患者(c)／ 本剤の有効性及び安全性の評価を目的とする単群非盲検試験／ 本剤 1.8 mg/kg 3 週に 1 回静脈内投与／ 16 サイクル	主要 ORR4 を達成した被験者の割合（IRF 判定）	16 例 コホート 1：13 例 コホート 2：3 例 2019 年 2 月～2021 年 12 月（最後の被験者の追跡終了日） 試験終了	5.3.5.2-1 評価

CR：完全奏効、CTCL：皮膚 T 細胞リンパ腫、IRF：独立評価委員会、MF：菌状息肉症、ORR4：4 ヵ月以上持続する客観的奏効、pcALCL：原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫、PFS：無増悪生存期間、QOL：quality of life
(a) 最長の投与期間を投与サイクル数として示した。
(b) 過去に 1 回以上の全身療法を受けた MF、若しくは過去に放射線療法又は 1 回以上の全身療法を受けた pcALCL。
(c) コホート 1：CD30 陽性の MF 又は pcALCL、コホート 2：コホート 1 以外の CD30 陽性リンパ増殖性疾患。

（1）C25001 試験

C25001 試験は、組織学的に CD30 陽性の菌状息肉症（MF）又は原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫（pcALCL）が確認された患者を対象とした非盲検、ランダム化、多施設共同試験である。被験者を診断疾患（MF 又は pcALCL）で層別化し、本剤群又は治験責任医師が選択した化学療法群（治験責任医師の選択によりメトトレキサート又はベキサロテンいずれかの投与を受ける）にランダムに 1 対 1 で割り付けた。

C25001 試験では、約 124 例を各投与群に約 62 例ずつランダムに割り付けることとした。症例数は、治験責任医師が選択した化学療法群（メトトレキサート又はベキサロテン）の 4 ヵ月以上持続する客観的奏効を達成した被験者の割合（ORR4）を 40%と仮定したときに、本剤投与群で 30%の改善を期待した場合の検出力が 90%となるよう算出した。この算出は、nQuery Advisor 7.0 を用いて行い、有意水準 α=0.05 とした両側 χ^2 検定を想定し、脱落率は 10%と仮定した。また、pcALCL 患者 30 例以上（各投与群に 15 例ずつ）をランダムに割り付けることとした。

ランダム化された被験者は、投与終了時（EOT）来院後少なくとも 24 ヵ月間は 12 週ごと、その後は試験中止、死亡又は試験の終了まで 6 ヵ月ごとに生存調査を実施することとした。

本剤群では、本剤 1.8 mg/kg を各サイクル（1 サイクルを 21 日とする）の Day 1 に約 30 分かけて最大 16 サイクル静脈内投与した。治験責任医師が選択した化学療法群では、メトトレキサート 5～50 mg を週 1 回又はベキサロテン 300 mg/m^2 を 1 日 1 回、最大 48 週間経口投与した。治験責任医師が選択した化学療法群に割り付けられた被験者が受ける治療レジメンは、治験責任医師が前治療を考慮して選択することとした。メトトレキサートによる治療歴のある被験者にはベキサロテンを、ベキサロテンによる治療歴のある被験者にはメトトレキサートを選択することが推奨された。

なお、C25001 試験では、最終被験者登録の 10 ヵ月後に治験総括報告書のための最終解析を実施し（データカットオフ日：2016 年 5 月 31 日）、試験終了時（全ての被験者が約 24 ヵ月の追跡調査を完了後）に有効性データの更新を行った（データカットオフ日：2018 年 9 月 28 日）。

本文書では、特に断りのない限り、主要解析とされる最終解析時点の有効性データについて言及する。最終解析時点で、本剤群で 3 例（5%）が治験薬の投与を継続していた。治験責任医師が選択した化学療法群は全例が投与を完了又は中止していた。

（2）SGN-35-OU 試験

SGN-35-OU 試験は、CD30 陽性 MF 又は pcALCL を有する被験者群（コホート 1）、並びに、CD30 陽性 MF 及び pcALCL（コホート 1）以外の CD30 陽性リンパ増殖性疾患を有する被験者群（コホート 2）を対象として、本剤の有効性及び安全性を検討する単群、非盲検、多施設共同、医師主導治験である。

SGN-35-OU 試験は、スクリーニング期、治療期及び後観察期からなる。

スクリーニング期には、全ての被験者の皮膚検体の CD30 を実施医療機関で測定し、CD30 陽性と判定された被験者を本治験に登録した。

コホート 1 には pcALCL 被験者 3 例を含む計 12 例、コホート 2 には 3 例以上（最大 5 例）を登録する計画とした〔計 15 例以上（最大 17 例）〕。ORR4 に有意水準 5%（片側）でコホート 1、コホート 1+2 全体の順に閉検定手順で正確な二項検定を適用することとした。外国人 CTCL 患者を対象とした C25001 試験の結果からコホート 1 で帰無仮説：12%、作業対立仮説：56.3%としたとき、被験者数 12 例のもとでの検出力は 97.1%であることから、コホート 1 の症例数は 12 例とした。また、コホート 2 の症例数は、集積可能性を考慮して 3 例以上（最大 5 例）とした。コホート 1 と 2 で共通の上記の帰無仮説及び作業対立仮説のもとで、コホ

ート 1+2 全体（15 例～17 例）のもとでの検出力は 98.0%～99.4%であり、コホート 1 とコホート 1+2 全体の同時検出力は約 95%（97.1%×98.0%）以上確保しうる。

被験者に対し、本剤 1.8 mg/kg を各サイクル（1 サイクルを 21 日とする）の Day 1 に約 30 分かけて最大 16 サイクル静脈内投与した。

EOT 時に進行（PD）が認められない被験者は、後観察を実施した。また、全ての被験者は EOT 来院後の最長 12 ヵ月間は 12 週ごとに、その後は治験からの脱落、死亡又は治験終了まで、6 ヵ月ごとに生存を確認することとした。

2.7.3.1.1.2 対象被験者

C25001 試験では、CTCL のうち CD30 陽性の MF 患者及び pcALCL 患者を対象とした。

SGN-35-OU 試験では、コホート 1 は CD30 陽性の MF 患者及び pcALCL 患者を、コホート 2 は MF 及び pcALCL 以外の CD30 陽性リンパ増殖性疾患を有する患者を対象とした。

C25001 試験では、中央検査機関による評価及び病理学的検討に基づき組織学的な CD30 陽性を確認したが、SGN-35-OU 試験では施設病理判定で CD30 陽性を確認して試験に組み入れた。

その他に、C25001 試験では試験計画を反映して、PK 評価用採血のために静脈アクセスが可能であること、画像で又は臨床的に測定可能な病変があること、対照群で投与されるベキサロテン及びメトトレキサートによる前治療で PD が認められた患者は除外することを規定した。

その他の選択／除外基準は両試験で同様であり、MF 患者は過去に 1 回以上の全身療法を、pcALCL 患者は過去に 1 回以上の全身療法又は放射線療法を受けていること、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status が 2 以下であり、十分な血液（SGN-35-OU 試験のみ）、腎臓及び肝機能を有している患者を適格とした。一方、全身性未分化大細胞リンパ腫（sALCL）、セザリー症候群（SS）又は B2 疾患を合併している患者は除外した。また、本剤の既知のリスクから、膵炎の既往や膵炎のリスクファクターのある患者、スクリーニング時にリパーゼ値が基準値上限（ULN）の 3 倍以上かつアミラーゼ値が ULN を超える患者、進行性多巣性白質脳症の既往を含む既知の脳／髄膜疾患がある患者、治験薬の初回投与前 1 週間以内に重度の活動性感染がある患者も除外した。本剤の有効性を適切に評価するために、実施中の治療のウォッシュアウトが可能であることや、前治療（免疫療法、コルチコステロイド療法及びビタミン A）に関する除外基準も設定した。

対象及び組入れ基準の概要を 2.7.6.1（C25001 試験）及び 2.7.6.2（SGN-35-OU 試験）に、全ての選択／除外基準を各試験の治験総括報告書に記載した（C25001 試験　治験総括報告書 9.3、SGN-35-OU 試験　治験総括報告書　9.3）。

2.7.3.1.1.3 対照群

比較試験である C25001 試験では、対照群として治験責任医師がメトトレキサート又はベキサロテンのいずれかを選択することとした。

C25001 試験を開始した時点（2012 年 6 月）で、メトトレキサートは米国で承認され、CTCL の様々な病型で広く使用され、病期 II B～IV の MF 患者及び多巣性病変又は所属リンパ節転

移を有するpcALCL患者に対する単剤化学療法として推奨されていた。また、MF及びpcALCLを対象としたレトロスペクティブな試験において、毒性が比較的低く、臨床的な有効性が示唆されていることから、対照薬として適切であると考えられた[1][2]。

ベキサロテンは、CTCLに対する1回以上の全身療法に抵抗性を示すCTCL患者の治療薬として、米国及び欧州で承認されていた。この承認は、病期II B～IV BのCTCL患者152例を対象とした2つのピボタル試験に基づくものであり、客観的奏効率（ORR）は30%、奏効期間の中央値は5ヵ月以上であった[3][4]。

米国ではCTCL患者の治療に様々な薬剤が利用可能であったが、その中でもメトトレキサートとベキサロテンが広く使用されていた。一方、欧州ではCTCL患者の治療選択肢は限られていた中で、ベキサロテンは最も適切な選択肢と考えられた。したがって、C25001試験の対照群としてメトトレキサート及びベキサロテンを設定した。

なお、その後実施された800例を超える病期II B以上のMF患者を対象とした多施設共同レビューでは、メトトレキサート及びベキサロテンが世界的に最も一般的に使用されている全身療法であることが明らかになった[5]。

なお、SGN-35-OU試験は単群試験であり、対照群は設定していない。

2.7.3.1.1.4 有効性評価項目

C25001試験及びSGN-35-OU試験の有効性評価項目を表2.7.3.1-2に示した。

C25001試験及びSGN-35-OU試験の主要評価項目はORR4〔独立評価委員会（IRF）判定〕であり、IRFの評価で4ヵ月以上持続する（最初に記録された奏効から最終奏効まで4ヵ月以上持続する）客観的奏効〔完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）〕を達成した被験者の割合と定義した。

C25001試験では、持続的な臨床ベネフィットを示す評価項目としてORR4を主要評価項目として設定した。CTCLは再発を繰り返す進行性の臨床経過を有することから、治療目標は症状のコントロール、疾患負荷の軽減及び治療に伴う毒性の最小化である。したがって、他の疾患で一般的に使用される評価項目である全生存期間（OS）や無増悪生存期間（PFS）はこの疾患の薬剤開発の指標として最適ではないと考えられた。このような疾患の特徴から、既存の薬剤の多くはORRに基づき腫瘍縮小を評価しているが、本剤の臨床試験では対照群と比較してより効果が持続することを評価するために、4ヵ月以上持続する客観的奏効を評価することとした。なお、C25001試験の主要評価項目は、欧州医薬品委員会（CHMP）の科学的助言と米国食品医薬品局（FDA）のSpecial Protocol Assessment制度における協議のうえ決定した。

また、SGN-35-OU試験では、C25001試験において非日本人CTCL患者で認められた本剤によるORR4の臨床的に意義のある改善が日本人CTCL患者でもみられるか否かを評価する目的で、C25001試験と同じくORR4を主要評価項目として設定した。その結果、両試験の結果を用いた日本人と外国人の比較及びC25001試験の結果の日本人への外挿が可能であると考える。

表 2.7.3.1-2　有効性評価項目

評価項目	C25001 試験	SGN-35-OU 試験
ORR4（IRF 判定）	◎	◎
ORR4（治験責任医師判定）	△ （感度分析）	○
皮膚評価に基づく ORR4（治験責任医師判定／IRF 判定）	▲ （探索的感度分析）	○（治験責任医師判定） △（IRF 判定）
CR を達成した被験者の割合（CR 率）（IRF 判定）	○(a)	○(c)
PFS（IRF 判定）	○(a)	○
皮膚評価に基づく PFS（IRF 判定／治験責任医師判定）	● （治験責任医師判定）	○ （IRF 判定）
Skindex-29 質問票（症状ドメイン）の変化	○(a)(b)	
DOR	○	
皮膚奏効期間（治験責任医師判定）	○	○
EFS	○	
全生存期間	▲(d)	○
奏効までの期間（IRF 判定）	△	
皮膚評価に基づく奏効までの期間（治験責任医師判定）		○
ORR1（治験責任医師判定／IRF 判定）		○
皮膚評価に基づく ORR1（治験責任医師判定／IRF 判定）		△
GRS 総合最良効果（IRF 判定／治験責任医師判定）	△	○
皮膚病変の最良効果（治験責任医師判定）	△	○
合計 mSWAT（治験責任医師判定）		○
後続の抗がん剤治療開始までの期間	▲	
%BSA		△
血液病変の効果判定		△
リンパ節病変の効果判定		△
内臓病変の効果判定		△
Skindex-29	○(b)	
DLQI		△
FACT-G	○	
EQ-5D-3L	△	
医療経済評価	△	

◎：主要評価項目、○：副次評価項目、△：その他の評価項目、黒塗り：事後解析
BSA：体表面積、CR：完全奏効、DLQI：Dermatology Life Quality Index、DOR：奏効期間、EFS：無イベント生存期間、EQ-5D-3L：European Quality of Life 5-Dimension Three Level Version、FACT-G：Functional Assessment of Cancer Therapy-General、GRS：global response score、IRF：独立評価委員会、mSWAT：modified severity-weighted assessment tool、ORR1：4 週間以上持続する客観的奏効を達成した被験者の割合、ORR4：4 ヵ月以上持続する客観的奏効を達成した被験者の割合、PFS：無増悪生存期間
各試験で計画された又は事後解析された主要、副次及びその他の評価項目を含む。感度分析は網羅していない。
事後解析には、統計解析計画書に記載されていない解析を含む。
評価項目の名称は、試験間で名称が異なっていても定義が同様の場合は同じ名称で統一した。
(a) 重要な副次評価項目。
(b) Skindex-29 の症状ドメインのベースラインからの変化は、重要な副次評価項目として検討した。
(c) GRS 総合効果判定の一環として評価した。
(d) 試験終了時点のみ追加で解析を実施した。

C25001 試験及び SGN-35-OU 試験の主な有効性評価項目の定義を表 2.7.3.1-3 に示した。Time-to-event 評価項目の打切り及び各種データの取扱いの詳細は、各試験の統計解析計画書に記載されている（C25001 試験　治験総括報告書　16.1.9 及び SGN-35-OU 試験　治験総括報告書　16.1.9）。

表 2.7.3.1-3　主な有効性評価項目の定義

有効性評価項目	C25001 試験	SGN-35-OU 試験
ORR4（IRF 判定）	IRF 判定により 4 ヵ月以上持続する客観的奏効（最初の奏効から最後の奏効までが 4 ヵ月以上）を達成した被験者の割合。客観的奏効は完全奏効及び部分奏効と定義する。最良効果で CR を達成した後に再発が認められたが PD の基準を満たしていない場合は、客観的奏効が維持されたとみなした。他の主要評価項目の基準に合致しているが後続の抗がん剤治療開始後に最初の奏効がみられた被験者は非奏効とした。 客観的奏効は IRF が GRS を用いて判定した。	IRF 判定により少なくとも 4 ヵ月持続する客観的奏効を達成した被験者の割合とした。 ベースラインから PR 以上を奏効として判定する。PR 以上を得た場合は、その時点から 4 ヵ月以上後に再判定し、病勢が PR 以上を維持していた場合に確定する。効果判定は、皮膚評価（mSWAT）、リンパ節及び内臓病変の放射線学的評価、X 線撮影評価、並びに末梢血セザリー細胞からなる GRS の IRF による個別のレビューにより決定する。
ORR4（治験責任医師判定）	治験責任医師判定により 4 ヵ月以上持続する客観的奏効（最初の奏効から最後の奏効までが 4 ヵ月以上）を達成した被験者の割合とした。	GRS に基づく実施医療機関の医師による ORR4 とした。 （SGN-35-OU 試験では「奏効率（実施医療機関の医師による判定、GRS）」と表示）
皮膚評価に基づく ORR4	IRF による mSWAT のみを用いた ORR4 とした。	mSWAT に基づく実施医療機関の医師による ORR4 とした。 （SGN-35-OU 試験では「皮膚奏効率（mSWAT）」と表示）
CR 率（IRF 判定）	IRF による GRS を用いた最良効果で CR を達成した被験者の割合とした。	—
PFS	ランダム化から疾患進行又は死亡（原因を問わない）のいずれか早い方までの期間とした。 主解析は EMA の打切りガイドラインに従った。	登録日を起算日とし、理由を問わない死亡、若しくは IRF 判定による GRS の増悪のうち、いずれか最も早い方までの期間とした。
皮膚評価に基づく PFS	治験責任医師による mSWAT のみを用いた PFS とした。	登録日を起算日とし、理由を問わない死亡、若しくは IRF 判定による mSWAT の増悪のうち、いずれか最も早い方までの期間とした。 （SGN-35-OU 試験では「無増悪生存期間（IRF 判定、mSWAT）」と表示）
DOR	最初の奏効（CR 又は PR）が確認された時点から疾患進行までの期間とした。 ITT 解析対象集団のうち確定された CR 又は PR を達成した被験者を対象とする。	—
皮膚奏効期間（治験責任医師判定）	mSWAT のみを用いた皮膚評価で、最初の皮膚の奏効（CR 又は PR）が確認された時点から皮膚の疾患進行までの期間とした。 ITT 解析対象集団のうち確定された CR 又は PR を達成した被験者を対象とする。	mSWAT による皮膚病変の奏効が最初に判断された時点を起算日とし、皮膚病変の増悪又は死亡と判断された日までの期間とした。 （SGN-35-OU 試験では「皮膚病変の奏効期間」と表示）
EFS	ランダム化から PD、投与中止（理由を問わない）又は死亡（理由を問わない）を含む治療不成功までの期間とした。 ITT 解析対象集団で評価する。	—
全生存期間	—	登録日を起算日とし、理由を問わない死亡までの期間とした。
奏効までの期間	ランダム化から最初の奏効（CR 又は PR）が記録されるまでの期間とした。 奏効例で評価する。	—

表 2.7.3.1-3　主な有効性評価項目の定義（続き）

有効性評価項目	C25001 試験	SGN-35-OU 試験
皮膚評価に基づく奏効までの期間	—	登録日から mSWAT による最初の皮膚病変の奏効に至るまでの期間とした。（SGN-35-OU 試験では「皮膚病変の奏効に至るまでの期間」と表示）
ORR1	—	少なくとも 4 週間持続する客観的奏効を達成した被験者の割合とした。
GRS 総合最良効果（IRF 判定）	IRF による GRS を用いた最良評価とした。 最良効果で奏効（CR 又は PR）を達成した被験者の割合を客観的奏効率（ORR）として表示する。	EOT までの観察期間における GRS に基づく IRF 判定による最も良い反応を示した総合効果判定とした。
皮膚病変の最良効果（治験責任医師判定）	治験責任医師による mSWAT のみを用いた最良評価とした。 皮膚病変の最良効果で奏効（CR 又は PR）を達成した被験者の割合を皮膚評価に基づく ORR として表示する。	EOT までの観察期間における mSWAT に基づく実施医療機関の医師による最もよい皮膚病変の効果判定とした。

CR：完全奏効、DOR：奏効期間、EFS：無イベント生存期間、EMA：欧州医薬品庁、GRS：global response score、IRF：独立評価委員会、ITT：intent-to-treat、mSWAT：modified severity-weighted assessment tool、ORR1：4 週間以上持続する客観的奏効を達成した被験者の割合、ORR4：4 ヵ月以上持続する客観的奏効を達成した被験者の割合、PD：進行、PFS：無増悪生存期間
評価項目の名称は、試験間で名称が異なっていても定義が同様の場合は同じ名称で統一した。

2.7.3.1.1.5 奏効の評価（GRS）

C25001 試験及び SGN-35-OU 試験の客観的奏効の判定は、治験責任医師による皮膚評価〔modified severity-weighted assessment tool（mSWAT）評価〕、IRF によるリンパ節及び内臓の画像評価、循環セザリー細胞の検出（MF 被験者のみ）からなる global response score（GRS）に基づいて行った。

GRS には、Tumor-Node-Metastasis-Blood（TNMB）分類及び病期分類で定義される皮膚、リンパ節、内臓及び血液（MF 被験者のみ）といった各要素の評価が含まれており[6]、奏効は International Society for Cutaneous Lymphoma（ISCL）、the United States Cutaneous Lymphoma Consortium（USCLC）及び Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer（EORTC）で合意された効果判定基準[6][7]に従って評価した（表 2.7.3.1-4）。

表 2.7.3.1-4　GRS 及び各要素の評価（主要解析）

要素	評価方法	評価者（主要解析）	効果判定基準（治験実施計画書参照項）	
			C25001 試験	SGN-35-OU 試験
GRS	各要素の評価の総合スコア	IRF	7.4.17.4	13.3.3.5
皮膚疾患（腫瘍）	mSWAT（eCRF の身体検査データ）	治験責任医師	7.4.17.1	13.3.3.1.1
リンパ節浸潤	画像評価（CT スキャン）	IRF	7.4.17.2	13.3.3.4
内臓浸潤	画像評価（CT スキャン）	IRF	7.4.17.2	13.3.3.4
血液(a)	循環セザリー細胞の検出	中央病理検査(b)／施設判定(c)	7.4.17.3	13.3.3.2

CT：コンピュータ断層撮影、eCRF：電子症例報告書、GRS：global response score、IRF：独立評価委員会、mSWAT：modified severity-weighted assessment tool
(a) MF 被験者のみに適用する。
(b) C25001 試験のみで該当する。
(c) SGN-35-OU 試験のみで該当する。

GRS は、各サイクルの終了時、EOT 時及び疾患進行、死亡又は治験終了までの投与後追跡調査期間来院時に IRF が評価した。各サイクルの GRS は、そのサイクルの皮膚の奏効、並びに GRS 評価時点前又は評価時点の直近のリンパ節、内臓及び血液病変の奏効により評価した。GRS の CR 又は PR は、後続のサイクルで mSWAT 評価で皮膚の奏効の持続を確認したうえで確定した。

なお、特に断りのない場合、本文書に記載する奏効、CR 及び PR とは GRS 総合効果判定に基づく評価を指す。

また、CTCL では皮膚の結果が治療上重要と考えられることから、mSWAT による皮膚評価のみに基づく奏効を用いた ORR4、ORR、CR 率、PFS 等も検討した。

C25001 試験の ORR4 の感度分析では、病期 I B～IV A の難治性 CTCL 患者を対象としたロミデプシンの単群、多施設共同、第 2 相ピボタル試験で使用された客観的な原疾患の治療効果判定基準（OPDREC）[8]を用いて奏効を評価した〔2.7.3.1.1.8（1）〕。

2.7.3.1.1.6 健康関連 QOL

C25001 試験では、健康関連 quality of life（QOL）を被験者が自己申告する質問票である Skindex-29、がん治療全般の機能評価の質問票である Functional Assessment of Cancer Therapy-General（FACT-G）及び European Quality of Life 5-Dimension Three Level Version（EQ-5D-3L）を用いて評価した。いずれの質問票も、サイクル 1、2、4、6、8、10、12、14 及び 16 の 1 日目、EOT 時並びに投与後追跡調査期間来院時に患者が記入することとした。

Skindex-29 は、3 つのドメイン（症状、感情、機能）の 29 項目からなる皮膚疾患に特異的な健康関連 QOL 質問票である。29 項目は 0（ない）、1（まれに）、2（時々）、3（しばしば）、4（いつも）の 5 段階で評価したのち、ドメインスコア及び総合スコアは線形変換により 0（なし）～100（いつも）のスケールに変換した。スコアが高いほど健康関連 QOL が低いことを意味する。ドメインスコアは、欠測のない項目の平均値として算出され、25%を超

える欠測がある場合はそのドメインは算出されない。総合スコアは、3 つのドメインスコアの平均値であり、全てのドメインスコアに欠測値がない被験者で算出される。

FACT-G は、がん治療を受けている患者を評価するための 27 項目からなる一般的な QOL 評価ツールである。FACT-G には、身体的健康、社会的／家族的健康、感情的健康及び機能的健康の 4 つの主要なサブスケールがあり、これらのサブスケールスコアを合計して総 FACT-G スコアを算出する。スコアが高いほど QOL が良好であることを示す。

EQ-5D-3L は、移動の程度、身の回りの管理、普段の生活、痛み／不快感、不安／ふさぎこみの 5 項目の質問と視覚的アナログ尺度（VAS、0：想像できる最悪の状態～100：想像できる最良の状態）からなる。EQ-5D-3L の結果は、医療経済効果を検討するための医療の活用の評価に使用した。

SGN-35-OU 試験では、皮膚疾患に関連した健康関連 QOL を評価するために 10 項目からなる患者が報告する皮膚の状態に関するアンケート（DLQI）を実施した。サイクル 1、2、4、6、8、10、12、14 及び 16 の 1 日目、EOT 時及び後観察時に実施した。

2.7.3.1.1.7 解析対象集団

有効性評価項目に使用した解析対象集団及び定義を表 2.7.3.1-5 に示した。

C25001 試験の主要評価項目及び重要な副次評価項目の主解析は、intent-to-treat（ITT）解析対象集団を用いて実施した。さらに、全登録被験者集団、per protocol（PP）解析対象集団及び奏効評価可能集団を用いて、有効性評価項目の感度分析を実施した。なお、治験薬の曝露及び抗薬物抗体（ADA）発現状況と有効性の関係に関しては、安全性解析対象集団の結果を記載した。

SGN-35 OU 試験の有効性評価項目は、最大の解析対象集団（FAS）及び調整された FAS（mFAS）を対象に解析した。

表 2.7.3.1-5　有効性の評価に使用した解析対象集団

試験	解析対象集団	定義
C25001 試験	ITT 解析対象集団	Ventana CD30（Ber-H2）アッセイにより CD30 陽性と特定され、各投与群にランダム化された全被験者と定義した。ランダム化された投与群と実際に受けた治療が異なる場合、ランダム化された投与群に従って解析された。
	PP 解析対象集団	ITT 解析対象集団のうち、試験治療の投与を受け、メディカルモニターにより重大な治験実施計画書違反がなかったと判断された被験者（除外すべき被験者はデータベースロック前に判断した）による部分集団と定義した。PP 解析対象集団の全被験者を、実際に受けた治療に従って解析した。
	奏効評価可能集団	ITT 解析対象集団のうち、ベースライン時に測定可能病変を有し、ベースライン後の奏効評価を 1 回以上実施した被験者による部分集団と定義した。ベースライン後の最初の皮膚奏効評価より前に新たな抗腫瘍療法を開始した被験者は、奏効評価可能集団から除外した。
	全登録被験者集団	本試験でランダム化された全被験者と定義した。ランダム化された投与群と実際に受けた治療が異なる場合、ランダム化された投与群に従って解析された。
	安全性解析対象集団	試験治療の投与を 1 回以上受けた全ての被験者と定義した。安全性解析対象集団の全被験者を、実際に受けた治療に従って解析した。
SGN-35-OU 試験	最大の解析対象集団（FAS）	治験に症例登録され、治験薬を 1 回以上投与された被験者。 コホート 1 の FAS を FAS1、コホート 1+2 の FAS を FAS2 と記載する。 ORR4 の主解析は FAS1 及び FAS2 を対象に実施する。
	調整された最大の解析対象集団（mFAS）	治験に症例登録され、治験薬を 1 回以上投与された被験者のうち、スクリーニング時の CD30 中央病理判定において陰性と判定された被験者を除外した被験者。 コホート 1 の mFAS を mFAS1、コホート 1+2 の mFAS を mFAS2 と記載する。 ORR4 の副解析は mFAS1 及び mFAS2 を対象に実施し、主解析の結果の安定性を評価する。

ITT：intent-to-treat、ORR4：4 ヵ月以上持続する客観的奏効を達成した被験者の割合、PP：per protocol。

2.7.3.1.1.8 有効性の統計解析手法

（1）C25001 試験

主要評価項目

主要評価項目である ORR4（IRF 判定）の主解析は、ITT 解析対象集団を対象に実施した。

ORR4 の投与群間差の検定には、ベースライン時の診断疾患（MF 又は pcALCL）を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いた。ORR4 の投与群間差の 95%信頼区間（CI）も算出した。治験実施計画書で規定されたベースライン後の奏効評価がない又は脱落前に奏効がみられなかった被験者は、非奏効者（ノンレスポンダー）とみなした。

主解析と同じ解析を、全登録被験者集団、PP 解析対象集団及び奏効評価可能集団を対象に実施した。

また、各部分集団の被験者が各投与群で 10 例以上の場合、以下の部分集団の ORR4 を検討することとした。

ベースラインの診断疾患（MF、pcALCL）、ECOG performance status（0、1 以上）、性別（男性、女性）、年齢（65 歳未満、65 歳以上）、地域（欧州、欧州以外）、人種（白人、非白人）、対照薬（ベキサロテン、メトトレキサート）、ベースライン時の病変（皮膚病変の

み、皮膚病変以外の病変あり）、mSWAT に基づくベースライン時の皮膚腫瘤スコア（0、0 超）。

ORR4 の感度分析は、病期 I B～IV A の難治性 CTCL（MF 及び SS）患者を対象としたロミデプシンの単群、多施設共同、第 2 相ピボタル試験で使用された OPDREC[8]を用いて実施した。ロミデプシンは、この第 2 相ピボタル試験の結果に基づき、米国で過去に 1 回以上全身療法を受けた CTCL 患者に対する適応を取得した。なお、OPDREC を用いた ORR4 の解析は、ITT 解析対象集団及び ITT 解析対象集団の MF 被験者に絞って実施した。

治験責任医師の GRS 評価に基づく ORR4 及び ORR の感度分析も実施した。その他に、主解析結果の頑健性を評価するために、直近のコンピュータ断層撮影（CT）スキャンや血液評価を用いた GRS に基づく ORR4（IRF 判定）の感度分析も実施した。この感度分析では、ベースライン時にリンパ節、内臓又は血液病変を有する被験者では治験実施計画書に規定されたリンパ節、内臓又は血液の評価を実施した時点の GRS のみを使用し、皮膚疾患のみを有する被験者では主解析と同じ時点の GRS を使用した。さらに、治験責任医師の代わりに IRF が評価した皮膚の mSWAT 評価を用いた GRS により、ORR4（IRF 判定）の探索的感度分析を実施した。

重要な副次評価項目

全体的な第 1 種の過誤率を 0.05 レベル（両側）で制御するため、主要評価項目と重要な副次評価項目の検定は、固定逐次検定手順を用いて行った。主要評価項目が統計学的に有意であった場合のみ、重要な副次評価項目を重み付き Holm 法[9]を用いて検定した。重要な副次評価項目である CR 率、PFS 及び Skindex-29 質問票（症状ドメイン）のベースラインからの変化には、それぞれ 0.7、0.2 及び 0.1 の重みを与えた。それぞれの検定で多重性を調整した調整後 p 値が 0.05（両側）以下であった場合、統計的に有意であると判断した（C25001 試験治験総括報告書　16.1.9.1）。重要な副次評価項目の主解析は ITT 解析対象集団で、CR 率の感度分析は奏効評価可能集団を用いて実施した。

CR 率

ベースライン時の診断疾患（MF 又は pcALCL）を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて投与群間の CR 率を比較し、CR 率の投与群間差の 95% CI を算出した。

PFS

投与群間の PFS を層別ログランク検定を用いて比較し、ハザード比及びその 95% CI を層別 Cox 回帰モデルを用いて推定した。PFS を含む time-to-event の評価項目は、Kaplan-Meier 法を用いて分布を推定し、ランダム化からイベント発生までの時間の中央値（推定可能な場合）と両側 95% CI を算出した。

主解析では欧州医薬品庁（EMA）ガイダンスの打切りガイドライン[10]に従った。疾患評価のデータは、予定した評価スケジュールに従って収集し、PD 又は奏効の日付は、逸脱や治験薬の投与中止にかかわらず PD 又は奏効が最初に記録された時点とした。EMA ガイドラインに基づく PFS の評価では、追跡不能、同意撤回又は最後の適切な疾患評価後に記録されていない PD により投与を中止した被験者は、最後の疾患評価の時点で打切りとした。不来院によるデータ欠測後に死亡又は PD と判断された場合、死亡又は PD と判断された日付でイ

ベント発生とした。ベースラインデータ又はベースライン後の十分な疾患評価のデータがなく、死亡が記録されていない被験者は、ランダム化の日付で打切りとした。規定された来院の間に PD が記録された場合、PD の日付は増悪した日とした。被験者が PD 前に新たな抗腫瘍療法を開始した場合でも、PD が記録された評価日をイベント発現日とした。

感度分析として、FDA ガイダンス[11]を含む多様な打切りガイドラインに従った一連の解析を実施した（C25001 試験　治験総括報告書　16.1.9）。

Skindex-29（症状ドメイン）のベースラインからの変化

Skindex-29 質問票の症状ドメイン 7 項目を用いて、2 つの投与群の皮膚症状の軽減の平均値を比較した。各被験者の症状軽減はベースラインからの最大軽減と定義し、症状ドメイン 7 項目のスコアの合計を 1～100 の尺度に正規化して評価した。投与群、ベースラインの Skindex-29（症状ドメイン）スコア、診断疾患及び ECOG performance status を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析を行った。感度分析として、ベースラインの Skindex-29（症状ドメイン）スコア、診断疾患、ECOG performance status、サイクル、投与群、投与群とサイクルの交互作用及びベースラインの Skindex-29（症状ドメイン）スコアとサイクルの交互作用を、平均効果モデル及び共分散構造を一次の自己回帰構造とした経時測定データ（C25001 試験　治験総括報告書　Table 9.b）に対する混合効果モデルによる解析を行い、投与群間のベースラインからの変化量の差及びその 95% CI を算出した。

Skindex-29 症状ドメインの尺度スコアは、1 項目のみ欠測した場合は症状ドメイン 7 項目の平均値を用いて算出した。それ以外は、無効と判断して解析から除外した。また、各投与群の被験者レベルの Skindex-29 症状ドメインスコアの変化量の全体分布を示した。まず各被験者のベースラインからの変化の最大スコアを特定し、次に累積分布関数（CDF）曲線を使用してその変化に該当する被験者の累積割合を示した。Skindex-29 症状ドメインのスコアが高いほど症状の悪化を示し、減少（マイナスの変化量）は皮膚疾患の改善を示す。また、奏効者（responder）を定義するための最小重要差（MID）を決定した（C25001 試験　治験総括報告書　16.1.9.2）。

その他の副次的評価項目

無イベント生存期間（EFS）は、重要な副次評価項目である PFS と同じ手法で解析した。ITT 原則を用いて EFS 解析の事象又は打切りを決定して解析した。奏効期間及び皮膚奏効期間は、ITT 解析対象集団のうちそれぞれ奏効（CR 又は PR）又は皮膚評価における奏効（CR 又は PR）が確認された被験者を対象として、Kaplan-Meier 法を用いて記述的に要約した。

健康関連の患者報告アウトカムは、ITT 解析対象集団の記述統計量を用いて報告した。

有効性評価項目の統計解析方法の詳細は、C25001 試験　治験総括報告書　9.7 及び 16.1.9 に示した。

（2）SGN-35-OU 試験

主要評価項目

主要評価項目である ORR4 の主解析として、ORR4 の点推定値及びその両側信頼区間（Exact 法）を推定した。さらに、帰無仮説 12%に対する Exact 二項検定を FAS1、FAS2 の順に閉検定手順に従い実施した。

副解析として、mFAS1 及び mFAS2 を用いて主解析と同様の解析を実施し、結果の安定性を評価した。

探索的解析として、性別（男性、女性）、年齢（64 歳以下、65 歳以上）、診断疾患（MF、pcALCL、その他）、ECOG performance status（0 又は 1、2）、スクリーニング時の合計 mSWAT スコア（中央値未満、中央値以上）、病期（II A、III A、IV A2）の部分集団で、例数と割合（%）、両側信頼区間（Exact 法）を算出した。

副次評価項目

副次評価項目は、FAS1、FAS2、mFAS1 及び mFAS2 を解析対象に評価した。

ORR4（治験責任医師判定）及び皮膚評価に基づく ORR4 は、割合及び両側 CI（Exact 法）を推定した。

Time-to-event 評価項目（OS、PFS、皮膚奏効期間及び皮膚評価に基づく奏効に至るまでの期間）は、Kaplan-Meier 法で累積生存率を推定し、Greenwood の公式に基づき両側 CI を推定した。さらに、中央値及びその両側 CI を推定した。なお、皮膚評価に基づく奏効に至るまでの期間では、奏効例を対象に要約統計量を算出した。

皮膚病変の最良総合効果及び GRS 総合効果判定は、カテゴリ〔CR、PR、安定（SD）、PD 及び再発〕ごとの例数及び割合を示し、皮膚病変の最良総合効果では CR 率、ORR（CR＋PR）及び SD の割合及び両側 CI（Exact 法）を推定した。

4 週間以上持続する客観的奏効を達成した被験者の割合（ORR1）は、点推定値及びその両側 CI を推定した。

合計 mSWAT は、評価時点ごとに要約統計量及び平均の両側 CI を推定した。

多重性の解析

主要評価項目の解析で、仮説検定を複数の集団に対して繰り返し実施する際に、閉検定手順に基づく多重性の調整を行った。それ以外の検定は参考的位置づけのため、多重性の調整は行わなかった。

有効性評価項目の統計解析方法の詳細は、SGN-35-OU 試験　治験総括報告書　9.7 及び 16.1.9 に示した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 C25001 試験

2.7.3.2.1.1 被験者背景

被験者の内訳

被験者 131 例が登録され、本剤群に 66 例、治験責任医師が選択した化学療法群に 65 例がランダムに割り付けられた。診断疾患の内訳は、MF が 100 例、pcALCL が 31 例であった。

本剤群の 23 例（35%）及び治験責任医師が選択した化学療法群の 5 例（8%）が、治験実施計画書で規定された最大投与（16 サイクル／48 週間）を完遂した。治験薬投与を中止した理由の内訳は、疾患進行〔本剤群 13 例（20%）及び治験責任医師が選択した化学療法群 40 例（62%）、以降同順〕、有害事象〔17 例（26%）及び 5 例（8%）〕、同意撤回〔6 例（9%）及び 9 例（14%）〕、効果不十分〔2 例（3%）及び 4 例（6%）〕、治験実施計画書逸脱及びその他〔それぞれ 1 例（2%）及び 1 例（2%）〕であった（C25001 試験　治験総括報告書 Table 14.1.1.1）。

選択基準では、Ber-H2 抗体を用いた免疫組織化学染色により少なくとも 1 回の生検で 10%以上のリンパ系細胞に CD30 が確認される必要があった。CD30 発現は、中央検査機関で Ventana 抗 CD30 抗体（Ber-H2）検査を用いて評価し、病理医が全ての被験者の結果を定量化した。しかし、Ventana 抗 CD30 抗体（Ber-H2）検査が利用可能になる前に異なる CD30 検査を用いて試験に登録された MF 患者 3 例の検体は、Ventana 抗 CD30 抗体（Ber-H2）検査で 10%超の基準を満たさなかったため、この 3 例を ITT 解析対象集団から除外した。

人口統計学的特性

ITT 解析対象集団における人口統計学的特性を表 2.7.3.2-1 に示した。

被験者の人口統計学的特性は、投与群間で概ね均衡がとれていた。ITT 解析対象集団全体の年齢の中央値は 60.0 歳（範囲：22～83 歳）であり、本剤群（62.0 歳）では治験責任医師が選択した化学療法群（58.5 歳）よりもわずかに高かった。男性が多く（55%）、本剤群の 52%、治験責任医師が選択した化学療法群の 58%であった。被験者の多くは白人（85%）であった。この試験対象集団は、概して全身療法を必要とする CD30 陽性 CTCL 患者の集団を代表するものであった。

表 2.7.3.2-1　人口統計学的特性（C25001 試験、ITT 解析対象集団）

	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Total N=128
Age, years (a)			
Mean (SD)	59.5 (13.99)	56.6 (14.30)	58.1 (14.17)
Median	62.0	58.5	60.0
Min, max	22, 83	22, 83	22, 83
Sex, n (%)			
Male	33 (52)	37 (58)	70 (55)
Female	31 (48)	27 (42)	58 (45)
Race n (%)			
White	56 (88)	53 (83)	109 (85)
Black or African American	3 (5)	3 (5)	6 (5)
Asian (b)	1 (2)	5 (8)	6 (5)
Not reported	3 (5)	1 (2)	4 (3)
Other	1 (2)	2 (3)	3 (2)

出典：C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.1.1.2

ITT: intent-to-treat; max: maximum; Min: minimum; SD: standard deviation.

Percentages are based on nonmissing values.

(a) Age on date of signed informed consent.

(b) Includes subgroups of Asian Indian, Chinese, Not Reported, and Other.

ベースライン時の疾患特性

ITT 解析対象集団におけるベースライン時の疾患特性を表 2.7.3.2-2 に示した。

ECOG performance status 及び試験登録時の骨髄病変の有無は、投与群間で類似していた。ITT 解析対象集団全体では、ほとんどの被験者の ECOG performance status は 0（70%）又は 1（27%）であり、ECOG performance status が 2 の被験者は 5 例（4%）であった。また、いずれの投与群でもほとんどの被験者（97%）で、試験登録時に骨髄病変の所見がなかった。

本剤群の被験者は治験責任医師が選択した化学療法群の被験者よりも初回診断からの期間が長く、疾患が進行しており、疾病負荷（腫瘍量）が高く、内臓病変が多かった。初回診断からの期間の中央値は、本剤群で 42.17 ヵ月（範囲：2.6～763.9 ヵ月）、治験責任医師が選択した化学療法群で 36.99 ヵ月（範囲：3.1～273.2 ヵ月）であった。

MF 被験者で試験登録時の病期分類が IV B であった被験者は、本剤群及び治験責任医師が選択した化学療法群でそれぞれ 7 例（15%）及び 0 例であった。また、pcALCL 被験者で試験登録時の皮膚病変が T3 であった被験者はぞれぞれ 12 例（75%）及び 6 例（40%）、内臓病変を有している被験者はそれぞれ 4 例（25%）及び 1 例（7%）であった。

表 2.7.3.2-2　疾患のベースライン時の特性及び病期分類（C25001 試験、ITT 解析対象集団）

	ITT Population		
	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Total N=128
ECOG performance status, n (%)			
0	43 (67)	46 (72)	89 (70)
1	18 (28)	16 (25)	34 (27)
2	3 (5)	2 (3)	5 (4)
Time since initial diagnosis, months (a)			
N	64	61	125
Mean (SD)	75.30 (118.704)	62.23 (65.080)	68.92 (96.184)
Median	42.17	36.99	40.87
Min, max	2.6, 763.9	3.1, 273.2	2.6, 763.9
TNM stages at study entry for patients with pcALCL, n (%) (b)			
N	16	15	31
Skin			
T1	1 (6)	4 (27)	5 (16)
T2	3 (19)	5 (33)	8 (26)
T3	12 (75)	6 (40)	18 (58)
Node			
N0	10 (63)	11 (73)	21 (68)
N1	2 (13)	1 (7)	3 (10)
N2	2 (13)	1 (7)	3 (10)
N3	2 (13)	2 (13)	4 (13)
Visceral			
M0	12 (75)	14 (93)	26 (84)
M1	4 (25)	1 (7)	5 (16)
Overall staging at study entry for patients with MF, n (%)			
N	48	49	97
IA	4 (8)	1 (2)	5 (5)
IB	6 (13)	12 (24)	18 (19)
IIA	5 (10)	5 (10)	10 (10)
IIB	19 (40)	19 (39)	38 (39)
IIIA	4 (8)	2 (4)	6 (6)
IIIB	0	0	0
IVA_1	0	1 (2)	1 (1)
IVA_2	2 (4)	8 (16)	10 (10)
IVB	7 (15)	0	7 (7)
Unknown	1 (2)	1 (2)	2 (2)
Evidence of bone marrow involvement at study entry, n (%)			
Yes	2 (3)	2 (3)	4 (3)
No	62 (97)	62 (97)	124 (97)

出典：C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.1.1.3

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ITT: intent-to-treat; max: maximum; MF: mycosis fungoides; Min: minimum; pcALCL: primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma; SD: standard deviation; TNM: Tumor-Node-Metastasis; TNMB: Tumor-Node-Metastasis-Blood.

Percentages are based on nonmissing values in the ITT population in each column. First dose date of study drug for patients randomized to bexarotene arm was first dose of fenofibrate.

(a) Time since initial diagnosis = (first dose date of study drug – date of initial diagnosis)/30.4375.

(b) TNMB staging components are presented for all patients in the ITT population (MF and pcALCL).

前治療

前治療数の中央値は本剤群で4.0回、治験責任医師が選択した化学療法群で3.5回であった。前治療の数、種類及び前治療に対する奏効は、2 つの治療群間で概ね均衡が取れていた。ITT 解析対象集団全体で、1 回以上の前治療を受けた被験者 127 例全例（100%）が全身療法を、ほとんどの被験者（81%）が皮膚局所療法（SDT）を受けていた。全身療法回数の中央値は 2.0 回、SDT 回数の中央値は 1.0 回であった（C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.1.1.4）。

前治療として受けた主な SDT は、放射線療法（64%）及び光線療法（48%）であり、ステロイド外用薬を受けた被験者は 17%であった。

前治療として受けた主な全身療法は、化学療法（71%）、免疫療法（43%）及びベキサロテン（38%）であった。また、がんの手術歴は 9 例（本剤群 3 例、治験責任医師が選択した化学療法群 6 例）、骨髄移植又は幹細胞移植の治療歴は 4 例（本剤群 3 例、治験責任医師が選択した化学療法群 1 例）で報告された（C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.1.1.4）。

治験責任医師が選択した化学療法群のうち、3 例（8%）は過去に CTCL に対してベキサロテンの投与を受けており PD は報告されていなかったため、治験責任医師によりベキサロテンに割り付けられた。また、2 例（8%）は過去にメトトレキサートの投与を受けており PD は報告されていなかったため、治験責任医師によりメトトレキサートに割り付けられた（C25001 試験　治験総括報告書　Listing 16.2.4.10）。

放射線療法を含む直近の前治療に対する最良効果は、CR が 12 例（9%、本剤群 6 例及び治験責任医師が選択した化学療法群 6 例。以降同順）、PR が 20 例（16%、11 例及び 9 例）、SD が 18 例（14%、13 例及び 5 例）、PD が 32 例（25%、13 例及び 19 例）であった（C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.1.1.4）。また、治験登録前の直近の全身療法で PD であった被験者は 78 例（61%、38 例及び 40 例）であった（2.7.3.7　Table ADT14.1.1.4）。

治験薬への曝露

ランダム化された 131 例のうち、128 例が 1 回以上治験薬の投与を受け、治験責任医師が選択した化学療法群にランダム化された被験者 3 例が治験薬の投与を受けなかった。安全性解析対象集団は 128 例であり、その内訳は本剤群 66 例、治験責任医師が選択した化学療法群 62 例（ベキサロテン 37 例及びメトトレキサート 25 例）であった。

安全性解析対象集団における本剤群の被験者ごとの投与期間の中央値は 268.5 日（範囲：21～420 日）であり、サイクル数の中央値は 12 サイクル（範囲：1～16 サイクル）であった。治験責任医師が選択した化学療法群のうちベキサロテン投与被験者の投与期間の中央値は 114 日（範囲：7～378 日）であり、5.5 サイクル（範囲：1～16 サイクル）に相当した。また、メトトレキサート投与被験者の投与期間の中央値は 77 日（範囲：7～336 日）であり、3 サイクル（範囲：1～16 サイクル）に相当した（C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.1.1.5）。

相対用量強度（予定用量に対する実際に投与されたの割合）の中央値は、本剤群で 99.63%（範囲：68.1%～106.4%）、治験責任医師が選択した化学療法群のうちベキサロテン投与被験者で 94.26%（範囲：27.1%～152.1%）であった（C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.1.1.5）。メトトレキサート投与被験者では、治験実施計画書でメトトレキサートの用量変更が認められており週当たりの予定総用量を特定できなかったため、用量強度を算出しなかった（C25001 試験　治験総括報告書　9.4.1.2）。

2.7.3.2.1.2 主要評価項目

ITT 解析対象集団における ORR4（IRF 判定）を表 2.7.3.2-3 に示した。

ITT 解析対象集団において、最終解析時点の ORR4（IRF 判定）は、本剤群 36 例（56.3%）（95% CI [44.1, 68.4]）及び治験責任医師が選択した化学療法群 8 例（12.5%）（95% CI [4.4, 20.6]）であり、投与群間差は 43.8%（95% CI [29.1, 58.4]）であった。また、Newcombe の方法[12][13]によりベースライン時の診断疾患（MF 又は pcALCL）を層別因子として調整した投与群間差は 43.5%（95% CI [27.6, 56.5]）であり、Cochran-Mantel-Haenszel 検定の結果、投与群間に統計学的に有意な差がみられた（p<0.001）。

試験終了時点の ORR4（IRF 判定）も同様の結果が得られた。

表 2.7.3.2-3　4 ヵ月以上持続する客観的奏効を達成した被験者の割合（ORR4）（IRF 判定）（C25001 試験、ITT 解析対象集団）

	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64
最終解析時点		
ORR4 per IRF, n (%) (95% CI)	36 (56.3) (44.1, 68.4)	8 (12.5) (4.4, 20.6)
P-value (a)	<0.001	
Difference from comparator arm (95% CI)	43.8 (29.1, 58.4)	
試験終了時点		
ORR4 per IRF, n (%) (95% CI)	35 (54.7) (42.5, 66.9)	8 (12.5) (4.4, 20.6)
P-value (a)	<0.001	
Difference from comparator arm (95% CI)	42.2 (27.5, 56.8)	

出典：C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.1A 及び C25001 試験　治験総括報告書補遺 1　Table 15.3.1.1A

CI: confidence interval; IRF: independent review facility; ITT: intent-to-treat; MF: mycosis fungoides; ORR4: objective response rate lasting at least 4 months (proportion of patients achieving an objective response lasting at least 4 months); pcALCL: primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma.

ITT population: all patients whose tumors were identified as CD30+ by the Ventana CD30 (Ber-H2) assay and randomized to treatment.

Patients who did not have any postbaseline response assessment as specified in the protocol or patients who had no response before dropout were counted as nonresponders.

CIs for categorical data with numerators or the differences between numerators and denominators less than or equal to 5 were from the exact method, otherwise from the normal approximation.

(a) P-value was calculated using a Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by baseline disease diagnosis (pcALCL or MF).

PP 解析対象集団及び奏効評価可能集団を対象とした ORR4（IRF 判定）

ITT 解析対象集団を対象とした ORR4（IRF 判定）の検討に加え、全登録被験者集団（C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.1B）、PP 解析対象集団（C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.1C）及び奏効評価可能集団（C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.1D）を対象とした ORR4（IRF 判定）を検討した。いずれの検討も、本剤群の ORR4（IRF 判定）は治験責任医師が選択した化学療法群と比較して一貫して高く、治験責任医師が選択した化学療法群との差は 43.8%～45.2%であった。

ORR4（治験責任医師判定）

ITT 解析対象集団において、GRS の全ての要素を治験責任医師が評価した ORR4（治験責任医師判定）は、本剤群で 59.4%（95% CI [47.3, 71.4]）、治験責任医師が選択した化学療法

群で 7.8%（95% CI [2.6, 17.3]）であり、投与群間の差は 51.6%（95% CI [34.8, 65.8]）であった（p<0.001）（C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.1E）。

ORR4 の IRF 判定と治験責任医師判定の結果は、全体的に概ね一致していた。ITT 解析対象集団における ORR4 の全体的な一致率（ORR4 達成評価が IRF と治験責任医師で一致した被験者の割合）は、本剤群で 88%（95% CI [79.4, 95.6]）、治験責任医師が選択した化学療法群で 95%（95% CI [86.9, 99.0]）であった（2.7.3.7　Table 14.3.1.14A）。

なお、ORR でも同様に、IRF 判定と治験責任医師判定の結果は概ね一致していた〔2.7.3.2.1.5（2）〕。

ORR4 の感度分析

ORR4（IRF 判定）の主解析と同様に、感度分析でも本剤群に統計学的に有意な差が認められた。

ロミデプシンの評価に用いられた OPDREC 効果判定基準を用いて ORR4（IRF 判定）の感度分析を実施した（C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.1F）。OPDREC 効果判定基準を用いた ORR4（IRF 判定）でも、本剤群の ORR4（IRF 判定）は治験責任医師が選択した化学療法群と比較して高く、投与群間の差は 46.9%であった（p<0.001）。

直近の CT スキャン及び血液評価を用いた GRS に基づく ORR4（IRF 判定）の感度分析を実施した（C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.1H）。ベースライン時にリンパ節、内臓又は血液病変を有する被験者では、リンパ節、内臓又は血液の評価を実施した時点の GRS のみを使用し、皮膚病変のみを有する被験者では主解析と同じ時点の GRS を使用した。その結果、本剤群の ORR4（IRF 判定）は治験責任医師が選択した化学療法群と比較して高く、投与群間の差は 37.5%であった（p<0.001）。

IRF による皮膚評価（mSWAT 評価）を含めた GRS に基づく ORR4（IRF 判定）の探索的感度分析を実施した（C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.1I）。その結果、本剤群で 34.4%、治験責任医師が選択した化学療法群で 9.4%であり、投与群間の差は 25.0%であった（p<0.001）。

皮膚評価に基づく ORR4（IRF 判定）（事後解析）

主解析及び上記に示したその他の主要評価項目の解析は、皮膚、リンパ節、内臓及び血液（MF のみ）の評価を含む GRS に基づいて行った。一方、CTCL では皮膚の結果が治療上重要と考えられることから、ITT 解析対象集団における皮膚評価のみに基づく ORR4（IRF 判定）の事後解析を実施した。その結果、皮膚評価に基づく ORR4（IRF 判定）は、GRS に基づく ORR4（IRF 判定）と同様であった（C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.1J）。本剤群の皮膚評価に基づく ORR4（IRF 判定）は治験責任医師が選択した化学療法群と比較して高く、本剤群で 64.1%（95% CI [52.3, 75.8]）、治験責任医師が選択した化学療法群で 15.6%（95% CI [6.7, 24.5]）であり、投与群間の差は 48.4%（95% CI [33.7, 63.2]）であった（p<0.001）。本剤の投与は治験責任医師が選択した化学療法と比較して皮膚の奏効がみられた。

疾患診断（MF 又は pcALCL）別の ORR4（IRF 判定）（部分集団解析）

ベースライン時の疾患診断（MF 又は pcALCL）別の ORR4（IRF 判定）を表 2.7.3.2-4 に示した。本剤群の MF 被験者又は pcALCL 被験者では、治験責任医師が選択した化学療法群の MF 被験者又は pcALCL 被験者と比較して ORR4 が高く、投与群間の差は MF 被験者で 39.8%、pcALCL 被験者で 55.0%であった。

ORR4（IRF 判定）のその他の部分集団解析の結果は 2.7.3.3.3.1（1）に記載する。

表 2.7.3.2-4　診断疾患別の ORR4（IRF 判定）
（C25001 試験、ITT 解析対象集団）

	Brentuximab Vedotin	Methotrexate or Bexarotene
MF	N = 48	N = 49
Number (%) achieving ORR4 per IRF	24 (50.0)	5 (10.2)
95% CI	[35.9, 64.1]	[3.4, 22.2]
Difference from physician's choice arm	39.8	
95% CI for difference from physician's choice arm (a)	[19.9, 56.2]	
pcALCL	N = 16	N = 15
Number (%) achieving ORR4 per IRF	12 (75.0)	3 (20.0)
95% CI	[47.6, 92.7]	[4.3, 48.1]
Difference from physician's choice arm	55.0	
95% CI for difference from physician's choice arm (a)	[19.7, 80.4]	

出典：C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.2A

CI: confidence interval; IRF: independent review facility; ITT: intent-to-treat; MF: mycosis fungoides; ORR4: objective response rate lasting at least 4 months (proportion of patients achieving an objective response lasting at least 4 months); pcALCL: primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma.

Patients who did not have any postbaseline response assessment as specified in the protocol or patients who had no response before dropout were counted as nonresponders.

(a) 95% CI for difference (brentuximab vedotin – comparator: methotrexate or bexarotene

治験責任医師が選択した化学療法群の薬剤（メトトレキサート又はベキサロテン）別の ORR4（IRF 判定）（部分集団解析）

ベースライン時に治験責任医師が選択した化学療法群の薬剤（メトトレキサート又はベキサロテン）別の ORR4（IRF 判定）を検討した。メトトレキサート投与被験者の部分集団の ORR4（IRF 判定）は 7.7%（95% CI [0.9, 25.1]）、ベキサロテン投与被験者の部分集団の ORR4（IRF 判定）は 15.8%（95% CI [4.2, 27.4]）であった。本剤群〔56.3%（95% CI [44.1, 68.4]）〕との投与群間差は、メトトレキサート投与被験者の部分集団で 48.6%（95% CI [26.7, 67.7]）、ベキサロテン投与被験者の部分集団で 40.5%（95% CI [23.7, 57.3]）であった（C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.2G）。この解析では統計的有意性を検出する検出力はなかったが、治験責任医師が選択した化学療法群のいずれの薬剤（メトトレキサート又はベキサロテン）よりも本剤の投与により奏効が持続する可能性が示唆された。

2.7.3.2.1.3 重要な副次評価項目

主要評価項目が統計学的に有意であったため、重要な副次評価項目を重み付き Holm 法を用いて検定した。重み付き Holm 法を用いて多重性を調整した調整後 p 値を、重要な副次評価項目ごとに報告する。調整後 p 値が 0.05（両側）以下であれば、統計学的有意性を主張することができる。

（1）CR を達成した被験者の割合（CR 率）

ITT 解析対象集団における最良効果（IRF 判定）を表 2.7.3.2-5 に示した。

最終解析時点で CR（IRF 判定）を達成した被験者は、本剤群で 10 例（15.6%）、治験責任医師が選択した化学療法群で 1 例（1.6%）、リスク差は 14.1%（正規近似法による 95% CI [4.7, 23.5]）であり統計学的に有意な差がみられた（p=0.0046、調整後 p=0.0046）。

ITT 解析対象集団における試験終了時点の CR 率も同様であった。

表 2.7.3.2-5　最良効果（IRF 判定）（C25001 試験、ITT 解析対象集団）

	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64
最終解析時点		
Best response, n (%) [95% CI]		
CR	10 (15.6) [6.7, 24.5]	1 (1.6) [0.0, 8.4]
P-value (adjusted p-value) (a) (b)	0.005 (0.005) (c)	
Risk difference [95% CI]	14.1 [4.7, 23.5]	
PR	33 (51.6) [39.3, 63.8]	12 (18.8) [9.2, 28.3]
Overall response (CR + PR)	43 (67.2) [55.7, 78.7]	13 (20.3) [10.5, 30.2]
Risk difference [95% CI]	46.9 [31.7, 62.0]	
Stable disease	10 (15.6) [6.7, 24.5]	18 (28.1) [17.1, 39.1]
Progressive disease	5 (7.8) [2.6, 17.3]	22 (34.4) [22.7, 46.0]
試験終了時点		
Best response, n (%) [95% CI]		
CR	11 (17.2) [7.9, 26.4]	1 (1.6) [0.0, 8.4]
P-value (adjusted p-value) (a) (b)	0.002 (0.002)	
Risk difference	15.6	
PR	31 (48.4) [36.2, 60.7]	12 (18.8) [9.2, 28.3]
Overall response (CR + PR)	42 (65.6) [54.0, 77.3]	13 (20.3) [10.5, 30.2]
Risk difference [95% CI]	45.3 [30.1, 60.6]	
Stable disease	10 (15.6) [6.7, 24.5]	18 (28.1) [17.1, 39.1]
Progressive disease	5 (7.8) [2.6, 17.3]	22 (34.4) [22.7, 46.0]

出典：C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.4A 及び C25001 試験　治験総括報告書補遺 1　Table 15.3.1.4A

CI: confidence interval; CR: complete response; IRF: independent review facility; ITT: intent-to-treat; MF: mycosis fungoides; pcALCL: primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma; PFS: progression-free survival; PR: partial response.

(a) P-value was calculated using a Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by baseline disease diagnosis (pcALCL and MF) between brentuximab vedotin and comparator (methotrexate or bexarotene) arm.

(b) Adjusted p-value calculated from a weighted Holm's procedure for testing the key secondary endpoints: PFS, CR, changes in symptom domain per Skindex-29 assessment tool.

(c) The p-values rounded to 4 decimal places were 0.0046 (unadjusted) and 0.0046 (adjusted) (Table 14.3.1.4F in C25001 clinical study report).

CR 率の感度分析

感度分析として、奏効評価可能集団及び全登録被験者集団の CR 率（IRF 判定）を検討した。奏効評価可能集団を対象とした CR 率の感度分析の結果は、ITT 解析対象集団の結果と同様であった。CR を達成した被験者は本剤群で 10 例（16.4%）、治験責任医師が選択した化学療法群で 1 例（1.7%）、リスク差は 14.7%であった（p=0.006）（C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.4B）。

また、全登録被験者集団で CR を達成した被験者は、本剤群で 10 例（15.2%）、治験責任医師が選択した化学療法群で 1 例（1.5%）、リスク差は 13.6%であった（p=0.005）（C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.4K）。

さらに、感度分析として CR 率（治験責任医師判定）を評価した。治験責任医師判定で CR を達成した被験者は、本剤群で 12 例（18.8%）、治験責任医師が選択した化学療法群で 0 例、リスク差は 18.8%であり統計学的に有意な差がみられた（p<0.001）（C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.4C）。

奏効評価の IRF 判定と治験責任医師判定の結果は概ね一致していた。ITT 解析対象集団における CR 率の全体的な一致率は、CR 解析の被験者数は非常に少ないものの、本剤群で 94%（95% CI [84.8, 98.3]）、治験責任医師が選択した化学療法群で 98%（95% CI [91.6, 100.0]）であった（2.7.3.7　Table 14.3.1.14C）。

（2）PFS（IRF 判定）

ITT 解析対象集団における PFS（IRF 判定）を表 2.7.3.2-6 に示した。

最終解析のデータカットオフ日（2016 年 5 月 31 日）時点で、86 例（67%）に PFS イベントが認められた。その内訳は、PD（IRF 判定）が 74 例〔本剤群 30 例（47%）及び治験責任医師が選択した化学療法群 44 例（69%）。以降同順〕、死亡が 12 例（6 例（9%）及び 6 例（9%）であった（C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.5A）。追跡不能（0 例及び 1 例）、ベースライン時又はベースライン後の評価なし（1 例及び 3 例）、試験中止（3 例及び 2 例）、イベント（死亡又は PD）発現せず（24 例及び 8 例）の場合、PFS 解析上、打切りとした。

本剤群の PFS（IRF 判定）の中央値は 16.7 ヵ月であり、12 ヵ月及び 24 ヵ月時点の推定無増悪生存率は、それぞれ 67.5%（95% CI [53.7, 78.0]）及び 33.0%（95% CI [18.5, 48.2]）であった（C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.5A）。一方、治験責任医師が選択した化学療法群の PFS（IRF 判定）の中央値は 3.5 ヵ月であり、12 ヵ月及び 24 ヵ月時点の推定無増悪生存率は、それぞれ 16.0%（95% CI [7.6, 27.2]）及び推定不能であった。ハザード比は 0.270（95% CI [0.169, 0.430]）であり、投与群間に統計学的に有意な差がみられた（p<0.001、調整後 p<0.001）。

PFS（IRF 判定）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-1 に示した。本剤群と治験責任医師が選択した化学療法群の曲線は約 1.5 ヵ月時点から明らかに分離しており、その分離は持続した。

表 2.7.3.2-6 無増悪生存期間（PFS）（IRF 判定）
（C25001 試験、ITT 解析対象集団）

	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64
最終解析時点		
PFS, months		
Number with events (%)	36 (56)	50 (78)
Number censored (%)	28 (44)	14 (22)
25th percentile (95% CI)	9.1 (3.8, 14.9)	2.0 (1.4, 2.4)
Median (95% CI)	16.7 (14.9, 22.8)	3.5 (2.4, 4.6)
75th percentile (95% CI)	27.5 (21.6, 30.7)	6.3 (4.6, 21.0)
Min, max	0.0*, 32.6*	0.0*, 23.7
Hazard ratio (95% CI) (a)	0.270 (0.169, 0.430)	
P-value (adjusted p-value) (b) (c)	<0.001 (<0.001)	
Kaplan-Meier estimates, % (95% CI) (d)		
6 months	82.0 (69.8, 89.6) n=48	26.1 (15.3, 38.2) n=13
1 year	67.5 (53.7, 78.0) n=29	16.0 (7.6, 27.2) n=7
1.5 years	40.3 (25.5, 54.7) n=13	16.0 (7.6, 27.2) n=4
2 years	33.0 (18.5, 48.2) n=7	NE n=0
Median follow-up, months (95% CI) (e)	19.0 (12.6, 26.1)	14.5 (10.3, NE)
Reason for PFS event, n (%)		
Progressive disease	30 (47)	44 (69)
Death	6 (9)	6 (9)
Reason for censoring		
Lost to follow-up	0	1 (2)
No baseline or postbaseline assessment	1 (2)	3 (5)
Withdrawal by subject	3 (5)	2 (3)
No death or disease progression	24 (38)	8 (13)
試験終了時点		
PFS, months		
Number with events (%)	42 (66)	50 (78)
Number censored (%)	22 (34)	14 (22)
25th percentile (95% CI)	9.1 (3.8, 15.4)	2.0 (1.4, 2.4)
Median (95% CI)	16.7 (15.4, 21.6)	3.5 (2.4, 4.6)
75th percentile (95% CI)	30.4 (21.6, NE)	6.3 (4.6, 21.0)
Min, max	0.0*, 54.6*	0.0*, 40.0*
Hazard ratio (95% CI) (a)	0.378 (0.247, 0.577)	
P-value (adjusted p-value) (b) (c)	<0.001 (<0.001)	
Kaplan-Meier estimates, % (95% CI) (d)		
6 months	82.0 (69.8, 89.6) n=48	26.1 (15.3, 38.2) n=13
1 year	68.2 (54.7, 78.4) n=36	16.0 (7.6, 27.2) n=8
1.5 years	40.3 (27.1, 53.1) n=19	16.0 (7.6, 27.2) n=8
2 years	33.6 (21.0, 46.6) n=15	9.6 (3.4, 19.8) n=4
Median follow-up*, months (95% CI) (e)	38.8 (31.7, 42.3)	32.6 (21.4, 37.6)
Reason for PFS event, n (%)		
Progressive disease	34 (53)	44 (69)
Death	8 (13)	6 (9)

表 2.7.3.2-6 無増悪生存期間（PFS）（IRF 判定）
（C25001 試験、ITT 解析対象集団）（続き）

	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64
Reason for censoring		
Lost to follow-up	0	1 (2)
No baseline or postbaseline assessment	1 (2)	3 (5)
Withdrawal by subject	5 (8)	4 (6)
No death or disease progression	16 (25)	6 (9)

出典：C25001 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1.5A、C25001 試験 治験総括報告書補遺 1 Table 15.3.1.5A

CI: confidence interval; CR: complete response; IRF: independent review facility; ITT: intent-to-treat; max: maximum; MF: mycosis fungoides; Min: minimum; NE: not estimable; PFS: progression-free survival; pcALCL: primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma.

* indicates a censored observation.

Patients who were lost to follow-up, withdrew consent, or those discontinuing treatment due to undocumented disease progression after the last adequate disease assessment were censored at last disease assessment. If death or disease progression occurred after a missed visit, the patient was treated as having died or experienced disease progression on the date of death or the date on which disease progression was documented. Observations were censored for patients without baseline and/or no postbaseline data for disease assessment and with no death recorded at the date of randomization. If disease progression was documented between scheduled visits, then the date of the documented disease progression was the date of progression. Patients who started a new antineoplastic therapy before disease progression were treated as having experienced disease progression on the date of the assessment at which disease progression was documented. Observations were censored for patients who started antineoplastic therapy without a disease progression or death event at the last disease assessment, either before or after the start of antineoplastic therapy.

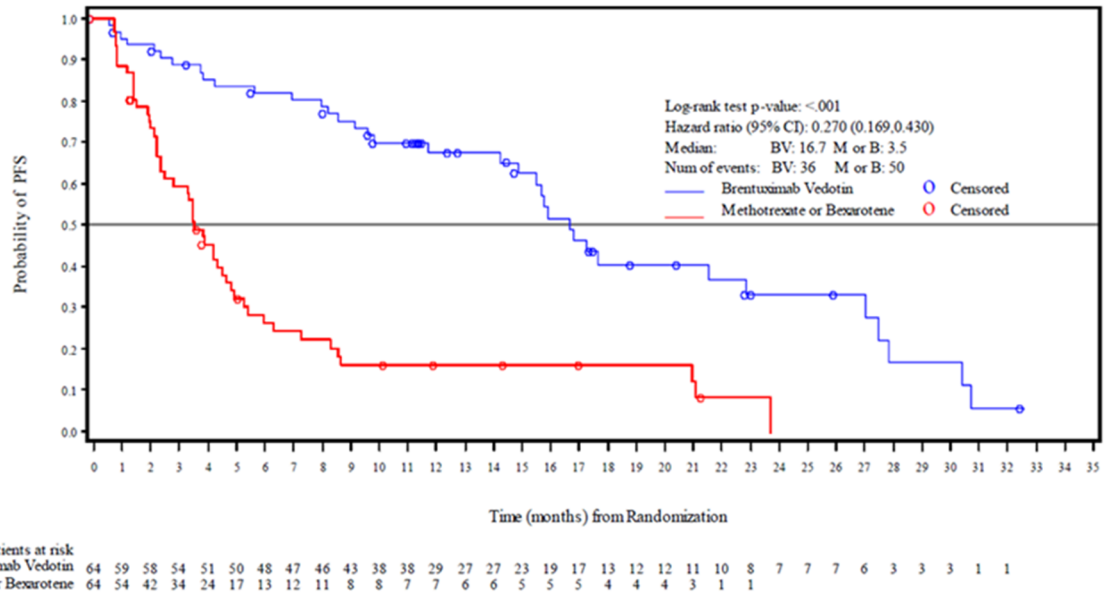
(a) Hazard ratio: brentuximab vedotin/methotrexate or bexarotene with the 95% CI from a stratified Cox regression model with treatment as the explanatory variable and baseline disease diagnosis (MF or pcALCL) as stratification factor. A hazard ratio of less than 1 favored brentuximab vedotin arm.

(b) P-value calculated using log-rank test stratified by baseline disease diagnosis (MF or pcALCL)

(c) Adjusted p-value calculated from a weighted Holm's procedure for testing the key secondary endpoints, PFS, CR, changes in symptom domain per Skindex-29 assessment tool.

(d) Percent of progression-free patients [n=number of patients at risk].

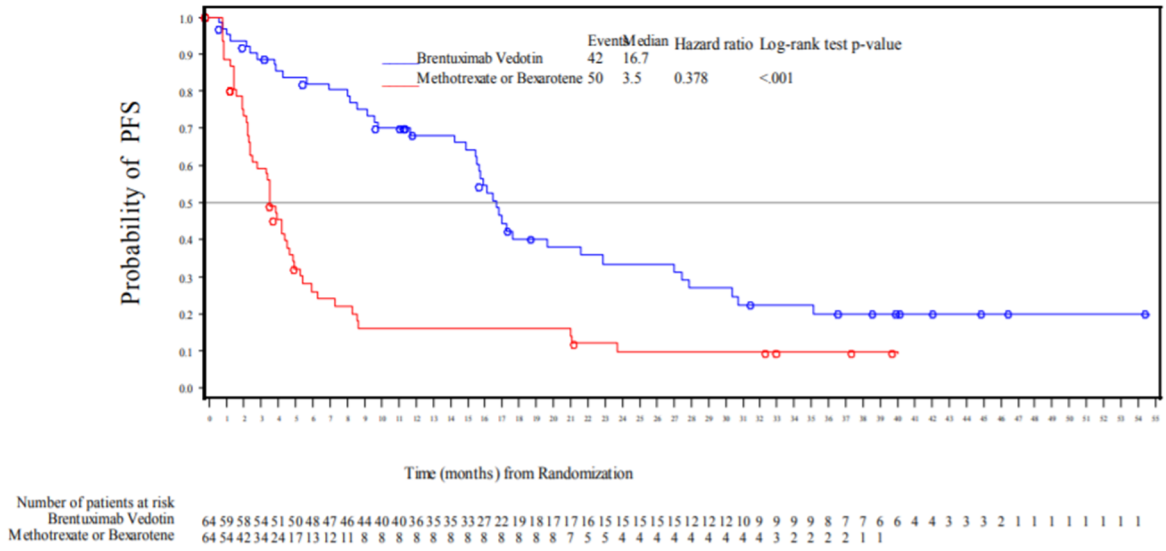
(e) Median PFS follow-up was calculated from the Kaplan-Meier method switching the PFS event/censored status, ie, PFS event as censored and censored as PFS event.



出典：C25001 試験　治験総括報告書　Figure 14.3.2.4A

B: Bexarotene; BV: Brentuximab Vedotin; CI: confidence interval; IRF: independent review facility; ITT: intent-to-treat; M: Methotrexate; PFS: progression-free survival.

図 2.7.3.2-1　PFS（IRF 判定）の Kaplan-Meier 曲線
（C25001 試験、ITT 解析対象集団、最終解析時点）



出典：C25001 試験　治験総括報告書補遺 1　Figure 15.3.2.4A

IRF: independent review facility; ITT: intent-to-treat; PFS: progression-free survival.

図 2.7.3.2-2　PFS（IRF 判定）の Kaplan-Meier 曲線
（C25001 試験、ITT 解析対象集団、試験終了時点）

PFS（IRF 判定）の感度分析

PFS（IRF 判定）の感度分析は、様々な打切りシナリオを用いて実施した。PFS（IRF 判定）の全ての感度分析で、本剤群で一貫して良好な結果が得られた（2.7.3.7　Table 14.3.1.27）。

事前に規定した PFS（IRF 判定）の感度分析の結果は全て主解析の結果と整合していた。ハザード比は 0.181～0.269 の範囲であり、本剤投与中の PD 又は死亡のリスクが治験責任医師が選択した化学療法と比較して 73%～82%減少することに相当する（C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.5B～14.3.1.5G）。本剤群と治験責任医師が選択した化学療法群の PFS（IRF 判定）の中央値の差は 8.8～13.7 ヵ月の範囲であり、PFS の意味のある延長が示唆された（C25001 試験　治験総括報告書　Figure 14.3.2.4B、Figure 14.3.2.4D～14.3.2.4G）。直近の CT スキャン及び血液評価を用いた GRS に基づく PFS（IRF 判定）の結果も、主解析の結果と整合していた（C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.5H 及び Figure 14.3.2.4H）。

また、追加解析として全登録被験者集団を対象とした PFS（IRF 判定）を検討した。全登録被験者集団を対象とした PFS（IRF 判定）の中央値は本剤群で 16.7 ヵ月、治験責任医師が選択した化学療法群で 3.5 ヵ月であり、ITT 解析対象集団の結果と整合していた。ハザード比は 0.261（95% CI [0.164, 0.413]）であり、投与群間に統計学的に有意な差がみられた（p<0.001）（C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.5U 及び Figure 14.3.2.4U）。

FDA の打切りガイドラインを用いた PFS（IRF 判定）

FDA ガイダンスに概説されている打切りガイドライン[11]を用いて、PFS の追加解析を行った。FDA ガイダンスは EMA ガイダンスと異なり、EMA の打切りガイドラインでは、後続の抗がん剤治療の開始による打切りを設定しないのに対し、FDA ガイダンスでは、後続の抗がん剤治療を開始する前の最後の適切な評価日で打切りとする。また、FDA ガイダンスでは、2 回以上来院しなかった後に PD 又は死亡となった場合は不来院前の最終評価日で打切りとする。

FDA ガイダンスに従った PFS（IRF 判定）の解析結果は、EMA ガイダンスに従った解析結果と整合していた（C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.5G）。投与群間の差は本剤群で良好であった（p<0.001、層別ログランク検定）。Cox 回帰分析により評価した層別化ハザード比は 0.181（95% CI [0.101, 0.324]）であり、本剤投与中の PD 又は死亡のリスクが治験責任医師が選択した化学療法と比較して 82%減少することに相当する。FDA ガイダンスの打切りガイドラインに従った PFS（IRF 判定）の中央値は、本剤群で 17.2 ヵ月（95% CI [15.7, 27.9]）、治験責任医師が選択した化学療法群で 3.5 ヵ月（95% CI [2.3, 4.3]）であった。本剤群の 12 ヵ月及び 24 ヵ月時点の推定無増悪生存率は、それぞれ 69.7%（95% CI [54.5, 80.8]）及び 48.3%（95% CI [27.9, 66.0]）であり、治験責任医師が選択した化学療法群の 12 ヵ月及び 24 ヵ月時点の推定無増悪生存率は、それぞれ 16.2%（95% CI [7.1, 28.6]）及び推定不能であった。

FDA の打切りガイドラインを用いた PFS（IRF 判定）の Kaplan-Meier 曲線では、約 1.5 ヵ月時点から本剤群と治験責任医師が選択した化学療法群の曲線が明らかに分離しており、その分離は持続した（C25001 試験　治験総括報告書　Figure 14.3.2.4G）。

PFS（治験責任医師判定）

PFS（治験責任医師判定）を解析の結果、PFS（IRF 判定）と同等の結果が得られた。本剤群の PFS（治験責任医師判定）の中央値は 15.7 ヵ月であり、12 ヵ月及び 24 ヵ月時点の推定無増悪生存率は、それぞれ 63.2%（95% CI [49.5, 74.1]）及び 28.2%（95% CI [15.5, 42.4]）であった。一方、治験責任医師が選択した化学療法群の PFS（治験責任医師判定）の中央値は

3.6 ヵ月であり、12 ヵ月及び 24 ヵ月時点の推定無増悪生存率は、それぞれ 15.4%（95% CI [7.2, 26.4]）及び推定不能であった。本剤群では治験責任医師が選択した化学療法群と比較して PFS（治験責任医師判定）の統計学的に有意な改善を示し、ハザード比は 0.318（95% CI [0.205, 0.495]、p<0.001、層別ログランク検定）であった（C25001 試験　治験総括報告書 Table 14.3.1.5J）。

PFS（治験責任医師判定）の Kaplan-Meier 曲線では、約 1.5 ヵ月時点から本剤群と治験責任医師が選択した化学療法群の曲線が明らかに分離しており、その分離は持続した（C25001 試験　治験総括報告書　Figure 14.3.2.4J）。

PFS（治験責任医師判定）の感度分析

PFS（治験責任医師判定）に対しても、PFS（IRF 判定）と同様に一連の打切りガイドラインに基づく感度分析を実施した（C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.5K～Table 14.3.1.5P）。感度分析の結果は PFS（IRF 判定）の主解析の結果と整合し、ハザード比は 0.197～0.323 の範囲であり、本剤投与中の PD 又は死亡のリスクが治験責任医師が選択した化学療法と比較して 68%～80%減少することに相当する。本剤群と治験責任医師が選択した化学療法群の PFS（治験責任医師判定）の中央値の差は 8.1～12.6 ヵ月の範囲であり、PFS の意味のある延長が示唆された（C25001 試験　治験総括報告書　Figure 14.3.2.4K～Figure 14.3.2.4P）。

FDA の打切りガイドラインを用いた PFS（治験責任医師判定）

FDA ガイダンスに従った PFS（治験責任医師判定）の解析結果は、EMA ガイダンスに従った PFS（IRF 判定）の主解析の結果と整合していた（C25001 試験　治験総括報告書 Table 14.3.1.5P）。投与群間の差は本剤群で良好であった（p<0.001、層別ログランク検定）。Cox 回帰分析により評価した層別化ハザード比は 0.198（95% CI [0.112, 0.348]）であり、本剤投与中の PD 又は死亡のリスクが治験責任医師が選択した化学療法と比較して 80%減少することに相当する。FDA ガイダンスの打切りガイドラインに従った PFS（治験責任医師判定）の中央値は、本剤群で 16.2 ヵ月（95% CI [14.1, 27.9]）、治験責任医師が選択した化学療法群で 3.6 ヵ月（95% CI [2.5, 4.3]）であった。本剤群の 12 ヵ月及び 24 ヵ月時点の推定無増悪生存率は、それぞれ 70.5%（95% CI [55.7, 81.2]）及び 37.7%（95% CI [19.2, 56.2]）であり、治験責任医師が選択した化学療法群の 12 ヵ月及び 24 ヵ月時点の推定無増悪生存率は、それぞれ 17.0%（95% CI [8.0, 29.0]）及び推定不能であった（C25001 試験　治験総括報告書 Table 14.3.1.5P）。

（3）Skindex-29（症状ドメイン）スコアの変化

ITT 解析対象集団における Skindex-29（症状ドメイン）スコアのベースラインからの最大変化量を表 2.7.3.2-7 に示した。

Skindex-29（症状ドメイン）スコアのベースライン値は、投与群間で同様であった。

最終解析時点の Skindex-29（症状ドメイン）スコアのベースラインからの最大変化量の平均値は、本剤群で-27.96 ポイント（標準偏差 26.877）、治験責任医師が選択した化学療法群で-8.62 ポイント（標準偏差 17.013）であった。投与群間差の推定値は-18.9（95% CI [-26.6, -11.2]）

であり、統計学的に有意な差がみられた（p<0.001、調整後 p<0.001）。ベースラインからの最大減少量の中央値は、本剤群で-32.14 ポイント（範囲：-78.6～42.9 ポイント）、治験責任医師が選択した化学療法群で-10.42 ポイント（範囲：-50.0～28.6 ポイント）であった（C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.8A）。混合効果モデルを使用した感度分析の結果は、主解析の結果と整合していた（C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.9A）。

ITT 解析対象集団における試験終了時点の Skindex-29（症状ドメイン）スコアのベースラインからの最大変化量も同様であった。

表 2.7.3.2-7　Skindex-29（症状ドメイン）スコアのベースラインからの最大変化量（C25001 試験、ITT 解析対象集団）

	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64
最終解析時点		
Baseline (a)		
n	61	57
Mean (SD)	57.47 (23.371)	55.10 (21.099)
Median	57.14	53.57
Min, max	0.0, 100.0	14.3, 100.0
Maximum reduction from baseline		
n	58	54
Mean (SD)	-27.96 (26.877)	-8.62 (17.013)
Median	-32.14	-10.42
Min, max	-78.6, 42.9	-50.0, 28.6
P-value (adjusted p-value) (b) (c)	<0.001 (<0.001)	
Estimate of the difference (95% CI)	-18.9 (-26.6, -11.2)	
試験終了時点		
Maximum reduction from baseline		
n	58	54
Mean (SD)	-28.08 (26.863)	-8.62 (17.013)
Median	-32.14	-10.42
Min, max	-78.6, 42.9	-50.0, 28.6
P-value (adjusted p-value) (b) (c)	<0.001 (<0.001)	
Estimate of the difference (95% CI)	-19.0 (-26.7, -11.4)	

出典：C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.8A、C25001 試験　治験総括報告書補遺 1　Table 15.3.1.8A

ANCOVA: analysis of covariance; CI: confidence interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EOT: end of treatment; ITT: intent-to-treat; max: maximum; MF: mycosis fungoides; Min: minimum; pcALCL: primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma; SD: standard deviation.

Higher scores in Skindex-29 indicated worse levels of symptoms.

Maximum reduction among visits before and including the EOT visit.

(a) Baseline was defined as the value collected at the time closest to but before the start of study drug administration.

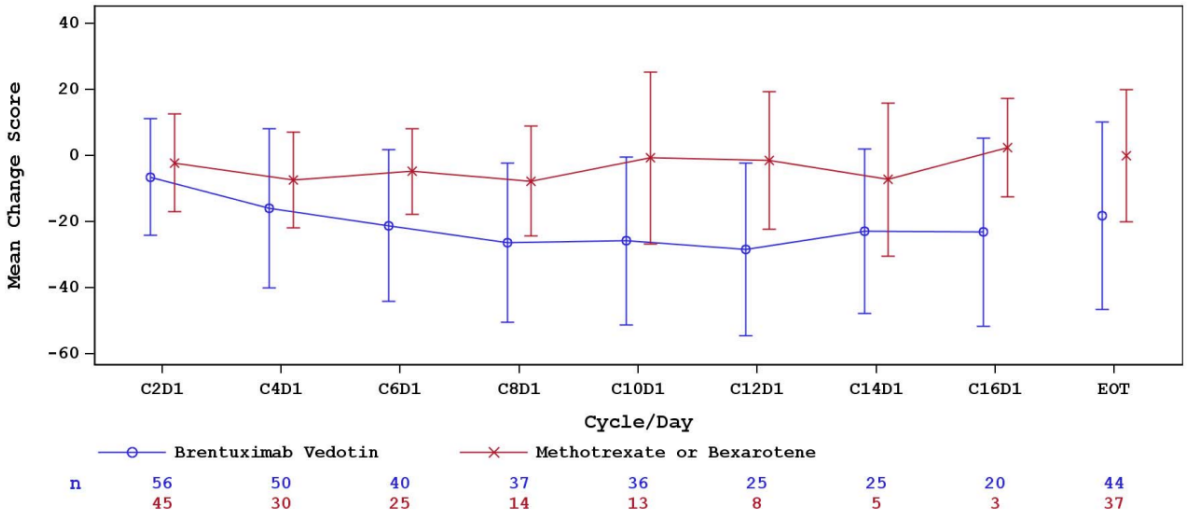
(b) P-value was calculated using ANCOVA model controlling for baseline symptom domain score, ECOG performance score (0 and ≥1) and disease diagnosis (pcALCL and MF) between brentuximab vedotin and physician's choice (methotrexate or bexarotene) arms.

(c) Adjusted p-value was calculated from a weighted Holm's procedure for testing the key secondary endpoints.

Skindex-29（症状ドメイン）スコアのベースラインからの変化を評価するため、事前に規定した 3 つの異なる解析方法（C25001 試験　治験総括報告書　16.1.9.1）を用いて MID を特定した。Skindex-29（症状ドメイン）スコアの MID は、(1) スコア変化の標準偏差の半分を用いる方法では 12.282、(2) Cohen の effect size を用いる方法では 11.238、(3) 測定の標準誤差を用いる方法では 9.045 であった（C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.26）。ベー

スラインからの最大減少量の投与群間差（-18.9）は、全ての MID 閾値を超えており、臨床的に意義のある低下であることが示された。

Skindex-29（症状ドメイン）スコアのベースラインからの平均変化量の経時的変化を図 2.7.3.2-3 に示した。本剤群の Skindex-29（症状ドメイン）スコアのベースラインからの最大変化量（減少）は、サイクル 2 から EOT まで本剤群で大きかった。



出典：C25001 試験　治験総括報告書　Figure 14.3.2.10A
C: Cycle, D: Day. EOT: end of treatment, ITT: intent to treat.
Higher score indicates higher impact of skin disease.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the United States for whom patient-reported outcome assessments at each time point were collected through a translator using validated English versions of Skindex-29.
Bars represent mean ± standard deviation.

図 2.7.3.2-3　Skindex-29（症状ドメイン）スコアのベースラインからの平均変化量の推移（C25001 試験、ITT 解析対象集団、最終解析時点）

2.7.3.2.1.4 その他の副次評価項目

（1）奏効期間（IRF 判定）

ITT 解析対象集団における奏効期間（IRF 判定）を表 2.7.3.2-8 に示した。

最終解析のデータカットオフ日（2016 年 5 月 31 日）時点で、本剤群の奏効例 43 例における奏効期間の推定中央値は 15.1 ヵ月（95% CI [9.7, 25.5]）、奏効期間の範囲は 0.7～29.3 ヵ月であった。治験責任医師が選択した化学療法群の奏効例 13 例の奏効期間の推定中央値は 18.3 ヵ月（95% CI [3.5, 18.4]）、奏効期間の範囲は 1.6～18.4 ヵ月であった。最終評価時点で PD でなかった被験者は、本剤群で 43 例中 20 例（47%）、治験責任医師が選択した化学療法群で 13 例中 7 例（54%）であり、これらの被験者は打切りとなった。

試験終了時点の結果も同様であった。

表 2.7.3.2-8　奏効期間（IRF 判定）
（C25001 試験、ITT 解析対象集団、最終解析時点）

	Brentuximab Vedotin N=43	Methotrexate or Bexarotene N=13
最終解析時点	N=43	N=13
DOR (months)		
Number with events (%)	22 (51)	5 (38)
Number censored (%)	21 (49)	8 (62)
25th percentile (95% CI)	8.5 (4.2, 13.4)	4.9 (2.1, 18.4)
Median (95% CI)	15.1 (9.7, 25.5)	18.3 (3.5, 18.4)
75th percentile (95% CI)	25.5 (18.8, 29.3)	18.4 (18.3, 18.4)
Min, max	0.7, 29.3	1.6*, 18.4
Kaplan-Meier estimates (a) (95% CI)		
6 months	83.0 (67.5, 91.5) [n=29]	72.2 (35.7, 90.2) [n=7]
1 year	64.0 (45.6, 77.6) [n=16]	72.2 (35.7, 90.2) [n=6]
1.5 years	44.0 (25.6, 61.0) [n=8]	72.2 (35.7, 90.2) [n=2]
2 years	32.1 (14.4, 51.4) [n=2]	NE [n=0]
Reason leading to DOR event		
Progressive disease	22 (51)	5 (38)
Reason for censoring		
Lost to follow-up	0	1 (8)
Withdrawal by subject	1 (2)	0
No progressive disease at last assessment	20 (47)	7 (54)
試験終了時点	N=42	N=13
DOR (months)		
Number with events (%)	25 (60)	5 (38)
Number censored (%)	17 (40)	8 (62)
25th percentile (95% CI)	8.5 (4.2, 11.9)	4.9 (2.1, 18.4)
Median (95% CI)	15.1 (9.8, 25.5)	18.4 (3.5, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (18.8, NE)	NE (18.3, NE)
Min, max	0.7, 45.6*	1.6*, 37.8*
Kaplan-Meier estimates (a) (95% CI)		
6 months	82.8 (67.2, 91.4) [n=31]	72.2 (35.7, 90.2) [n=7]
1 year	60.5 (43.0, 74.1) [n=20]	72.2 (35.7, 90.2) [n=7]
1.5 years	41.9 (25.4 57.6) [n=12]	72.2 (35.7, 90.2) [n=5]
2 years	34.6 (18.9, 50.8) [n=9]	43.3 (11.1, 72.7) [n=3]
Reason leading to DOR event		
Progressive disease	25 (60)	5 (38)
Reason for censoring		
Lost to follow-up	0	1 (8)
Withdrawal by subject	3 (7)	2 (15)
No progressive disease at last assessment	14 (33)	5 (38)

出典：C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.11A 及び C25001 試験　治験総括報告書補遺 1　Table 15.3.1.11A
CI: confidence interval; CR: complete response; DOR: duration of response; IRF: independent review facility; ITT: intent-to-treat; max: maximum; Min: minimum; NE: not estimable; PR: partial response.
DOR in subjects with confirmed response (CR or PR) is the time between first documentation of response and progressive disease. Patients who were lost to follow-up, withdrew consent, or discontinued treatment because of undocumented progressive disease after the last adequate disease assessment were censored at last disease assessment. If the patient started new antineoplastic therapy before progressive disease, the patient was treated as progressed at the date of assessment at which progressive disease was documented.
* indicates a censored observation.
(a) Percentage of event-free patients [n=number of patients at risk].

（2）皮膚奏効期間（治験責任医師判定）

ITT 解析対象集団における皮膚奏効期間（治験責任医師判定）を表 2.7.3.2-9 に示した。

最終解析のデータカットオフ日（2016 年 5 月 31 日）時点で、本剤群の皮膚奏効被験者 47 例における皮膚奏効期間の推定中央値は 20.6 ヵ月（95% CI [14.1, 25.7]）であり、皮膚奏効期間の範囲は 0.6～29.3 ヵ月であった。治験責任医師が選択した化学療法群の皮膚奏効被験者 19 例における皮膚奏効期間の推定中央値は 18.3 ヵ月（95% CI [3.5, 18.9]）であり、皮膚奏効期間の範囲は 0.7～18.9 ヵ月であった。

試験終了時点の結果も同様であった。

表 2.7.3.2-9　皮膚奏効期間（治験責任医師判定）
（C25001 試験、ITT 解析対象集団のうち奏効被験者）

	Brentuximab Vedotin N=47	Methotrexate or Bexarotene N=19
最終解析時点		
DOSR (months)		
Number with events (%)	19 (40)	8 (42)
Number censored (%)	28 (60)	11 (58)
25th percentile (95% CI)	13.1 (7.3, 15.8)	3.5 (1.4, 18.3)
Median (95% CI)	20.6 (14.1, 25.7)	18.3 (3.5, 18.9)
75th percentile (95% CI)	25.5 (20.6, 29.3)	18.9 (18.3, 18.9)
Min, max	0.6*, 29.3	0.7*, 18.9
Kaplan-Meier estimates (a) (95% CI)		
6 months	95.3 (82.6, 98.8) [n=38]	58.3 (28.7, 79.1) [n=7]
1 year	80.2 (62.0, 90.3) [n=20]	58.3 (28.7, 79.1) [n=6]
1.5 years	52.1 (32.0, 68.9) [n=10]	58.3 (28.7, 79.1) [n=2]
2 years	36.5 (15.3, 58.2) [n=3]	NE [n=0]
Reason leading to DOSR event		
Progressive disease	19 (40)	8 (42)
Reason for censoring		
Lost to follow-up	1 (2)	1 (5)
Withdrawal by subject	2 (4)	1 (5)
No progressive disease at last assessment	25 (53)	9 (47)
試験終了時点	N=47	N=19
DOSR (months)		
Number with events (%)	23 (49)	8 (42)
Number censored (%)	24 (51)	11 (58)
25th percentile (95% CI)	13.1 (7.3, 15.3)	3.5 (1.4, 18.3)
Median (95% CI)	18.9 (15.0, 25.7)	18.3 (3.5, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (21.9, NE)	NE (18.3, NE)
Min, max	0.6*, 45.6*	0.7*, 37.8*
Kaplan-Meier estimates (a) (95% CI)		
6 months	95.4 (82.8, 98.8) [n=39]	58.3 (28.7, 79.1) [n=7]
1 year	79.0 (62.1, 89.0) [n=26]	58.3 (28.7, 79.1) [n=7]
1.5 years	51.3 (33.5, 66.6) [n=15]	58.3 (28.7, 79.1) [n=5]
2 years	39.9 (22.8, 56.5) [n=10]	35.0 (9.5, 62.5) [n=3]
Reason leading to DOSR event		
Progressive disease	23 (49)	8 (42)
Reason for censoring		
Lost to follow-up	1 (2)	1 (5)
Withdrawal by subject	4 (9)	3 (16)
No progressive disease at last assessment	19 (40)	7 (37)

出典：C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.11B 及び C25001 試験　治験総括報告書補遺 1　Table 15.3.1.11B

CI: confidence interval; CR: complete response; DOSR: duration of skin response; ITT: intent-to-treat; max: maximum; Min: minimum; mSWAT: modified severity-weighted assessment tool; PR: partial response.

Duration of skin response is the time between the first skin response and disease progression in skin. CR or PR in skin was confirmed by sustained response in skin per mSWAT assessment at the subsequent cycle. Patients who were lost to follow-up, withdrew consent, or discontinued treatment due to undocumented progressive disease in skin after the last adequate skin assessment were censored at the last skin assessment. Patients without sufficient skin assessment data after the initial skin response and with no death recorded were censored at the date of the initial skin response. If the patient started new antineoplastic therapy before skin progressive disease, then the patient was treated as progressed at the date of the skin assessment at which progressive disease in skin was documented.

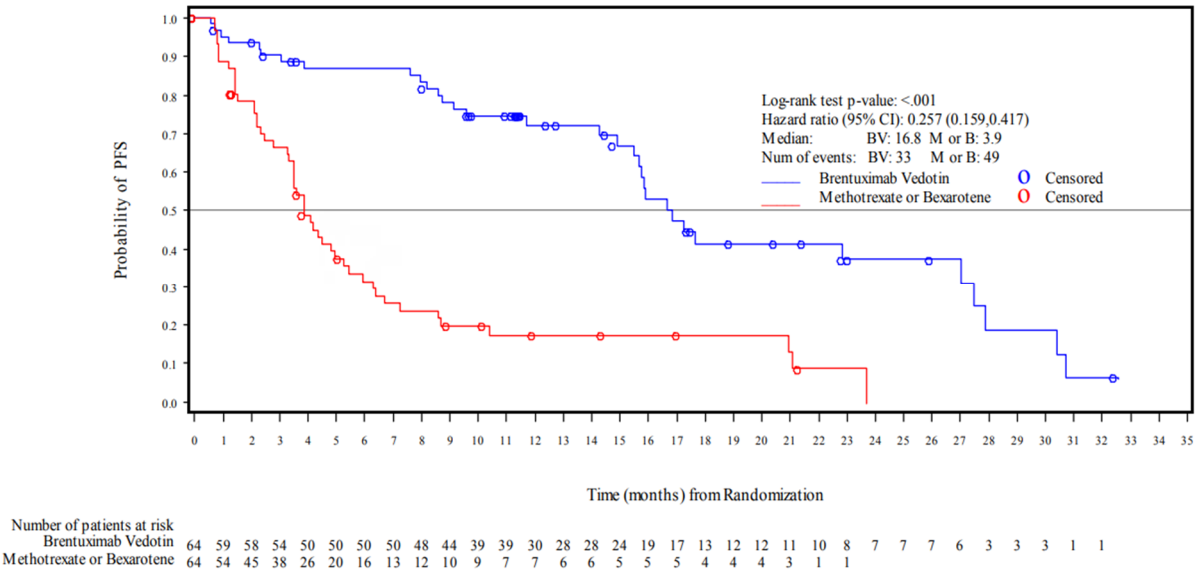
* Indicates a censored observation.

(a) Percentage of event-free patients [n=number of patients at risk].

（3）皮膚評価に基づく PFS（治験責任医師判定）（事後解析）

最終解析のデータカットオフ日（2016 年 5 月 31 日）時点で、ITT 解析対象集団における本剤群の皮膚評価に基づく PFS（治験責任医師判定）の中央値は 16.8 ヵ月であり、12 ヵ月及び 24 ヵ月時点の推定無増悪生存率は、それぞれ 72.2%（95% CI [58.4, 82.0]）及び 37.3%（95% CI [21.9, 52.7]）であった。一方、治験責任医師が選択した化学療法群の皮膚評価に基づく PFS（治験責任医師判定）の中央値は 3.9 ヵ月であり、12 ヵ月及び 24 ヵ月時点の推定無増悪生存率は、それぞれ 17.3%（95% CI [8.4, 28.8]）及び推定不能であった。投与群間のハザード比は 0.257（95% CI [0.159, 0.417]）であった（C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.5I）。

皮膚評価に基づく PFS（治験責任医師判定）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-4 に示した。本剤群と治験責任医師が選択した化学療法群の曲線は約 1.5 ヵ月時点から明らかに分離しており、その分離は持続した。



出典：C25001 試験　治験総括報告書　Figure 14.3.2.4I

B: Bexarotene; BV: Brentuximab Vedotin; CI: confidence interval; ITT: intent-to-treat; M: Methotrexate; PFS: progression free survival.

図 2.7.3.2-4　皮膚評価に基づく PFS（治験責任医師判定）の Kaplan-Meier 曲線
（C25001 試験、ITT 解析対象集団のうち奏効被験者、最終解析時点）

（4）無イベント生存期間（EFS）（IRF 判定）

ITT 解析対象集団における無イベント生存期間（IRF 判定）を表 2.7.3.2-10 に示した。

最終解析のデータカットオフ日（2016 年 5 月 31 日）時点で、11 例（本剤群 10 例、治験責任医師が選択した化学療法群 1 例）で EFS イベントが発現していなかった。本剤群及び治験責任医師が選択した化学療法群で報告された EFS イベントは、PD〔本剤群 16 例（25%）及び治験責任医師が選択した化学療法群 39 名（61%）。以降同順）〕、死亡〔2 例（3%）及び 1 例（2%）〕、早期投与中止〔25 例（39%）及び 11 例（17%）〕及び新たな抗腫瘍療法の開始〔11 例（17%）及び 12 例（19%）〕であった。

無イベント生存期間の追跡調査期間の中央値は、本剤群で 17.5 ヵ月、治験責任医師が選択した化学療法群で推定不能であった。EFS（IRF 判定）の中央値は、本剤群で 9.4 ヵ月、治験

責任医師が選択した化学療法群で2.3ヵ月であり、ハザード比は0.285（95% CI [0.189, 0.429]）であった。12ヵ月及び24ヵ月時点の推定無イベント生存率は、本剤群でそれぞれ34.6%（95% CI [23.0, 46.5]）及び6.5%（95% CI [1.5, 17.2]）、治験責任医師が選択した化学療法群で4.7%（95% CI [1.2, 11.8]）及び推定不能であった。

試験終了時点の結果も同様であった。

表 2.7.3.2-10 無イベント生存期間（EFS）（IRF 判定）
（C25001 試験、ITT 解析対象集団、最終解析時点）

	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64
最終解析時点		
EFS (months)		
Number with events (%)	54 (84)	63 (98)
Number censored (%)	10 (16)	1 (2)
25th percentile (95% CI)	3.8 (2.3, 5.9)	1.4 (0.8, 1.7)
Median (95% CI)	9.4 (5.9, 11.7)	2.3 (1.7, 3.5)
75th percentile (95% CI)	14.7 (11.7, 15.9)	4.3 (3.5, 6.3)
Min, max	0.6, 27.5	0.0, 21.1
Hazard Ratio (a) (95% CI)	0.285 (0.189, 0.429)	
Kaplan-Meier estimates (c) (95% CI)		
6 months	62.5 (49.5, 73.1) [n=40]	15.6 (8.0, 25.5) [n=10]
1 year	34.6 (23.0, 46.5) [n=17]	4.7 (1.2, 11.8) [n=3]
1.5 years	9.8 (3.3, 20.5) [n=3]	2.3 (0.2, 9.6) [n=1]
2 years	6.5 (1.5, 17.2) [n=2]	NE [n=0]
Median follow-up (d) (months) (95% CI)	17.5 (14.6, NE)	NE (12.1, NE)
Reason leading to EFS event		
Progressive disease per IRF	16 (25)	39 (61)
Death	2 (3)	1 (2)
Early treatment discontinuation	25 (39)	11 (17)
AE	12 (19)	1 (2)
Progressive Disease	4 (6)	1 (2)
Protocol violation	1 (2)	1 (2)
Unsatisfactory therapeutic response (e)	2 (3)	1 (2)
Withdraw consent	6 (9)	6 (9)
Other	0	1 (2)
Start new antineoplastic therapy	11 (17)	12 (19)
Reason for censoring		
Completed max number of cycles per protocol	7 (11)	1 (2)
No event	3 (5)	0
試験終了時点		
EFS (months)		
Number with events (%)	61 (95)	64 (100)
Number censored (%)	3 (5)	0
25th percentile (95% CI)	3.8 (2.3, 5.9)	1.4 (0.8, 1.7)
Median (95% CI)	9.4 (5.9, 11.7)	2.3 (1.7, 3.5)
75th percentile (95% CI)	14.3 (11.8, 15.9)	4.4 (3.5, 6.3)
Min, max	0.6, 42.3*	0.0, 21.1
Hazard Ratio (a) (95% CI)	0.272 (0.181, 0.408)	

表 2.7.3.2-10　無イベント生存期間（EFS）（IRF 判定）
（C25001 試験、ITT 解析対象集団、最終解析時点）（続き）

	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64
Kaplan-Meier estimates (c) (95% CI)		
6 months	62.5 (49.5, 73.1) [n=40]	15.6 (8.0, 25.5) [n=10]
1 year	35.9 (24.4, 47.5) [n=23]	3.1 (0.6, 9.7) [n=2]
1.5 years	9.8 (4.0, 18.7) [n=6]	1.6 (0.1, 7.4) [n=1]
2 years	8.2 (3.0, 16.6) [n=5]	NE [n=0]
Median follow-up (d) (months) (95% CI)	36.8 (36.8, 42.3)	NE (NE, NE)
Reason leading to EFS event		
Progressive disease per IRF	16 (25)	40 (63)
Death	3 (5)	1 (2)
Early treatment discontinuation	25 (39)	11 (17)
AE	12 (19)	1 (2)
Progressive Disease	4 (6)	1 (2)
Protocol violation	1 (2)	1 (2)
Unsatisfactory therapeutic response (e)	2 (3)	1 (2)
Withdraw consent	6 (9)	6 (9)
Other	0	1 (2)
Start new antineoplastic therapy	17 (27)	12 (19)
Reason for censoring		
Completed max number of cycles per protocol	3 (5)	0

出典：C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.10 及び C25001 試験　治験総括報告書補遺 1　Table 15.3.1.10

AE: adverse event; CI: confidence interval; EFS: event-free survival; max: maximum, MF: mycosis fungoides; Min: minimum; NE: not estimable; IRF: independent review facility; ITT: intent-to-treat; pcALCL: primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma; SD: stable disease.

(a) Hazard ratio brentuximab vedotin/comparator (methotrexate or bexarotene) with the 95% CI from a stratified Cox regression model with treatment as the explanatory variable and baseline disease diagnosis (MF or pcALCL) as stratification factor. A <1 hazard ratio favored brentuximab vedotin arm.

(b) P-value is calculated using the log-rank test stratified by baseline disease diagnosis (MF or pcALCL).

(c) Percentage of event-free patients [n=number of patients at risk].

(d) Median follow-up was calculated from the Kaplan-Meier method switching the event/censored status.

(e) Per the original protocol through Amendment 2, patients who had SD at the end of Cycle 6 were required to discontinue study drug. A modification in Amendment 3 allowed patients with SD to continue to receive study drug at the discretion of the investigator.

（5）健康関連の患者報告アウトカム

Skindex-29

3 つのドメインスコア（症状、感情、機能）及び複合スコアは、いずれも EOT 時の本剤群でスコアが低く、皮膚病変の影響が少ないことを示していた（C25001 試験　治験総括報告書 Table 14.3.1.21A）。

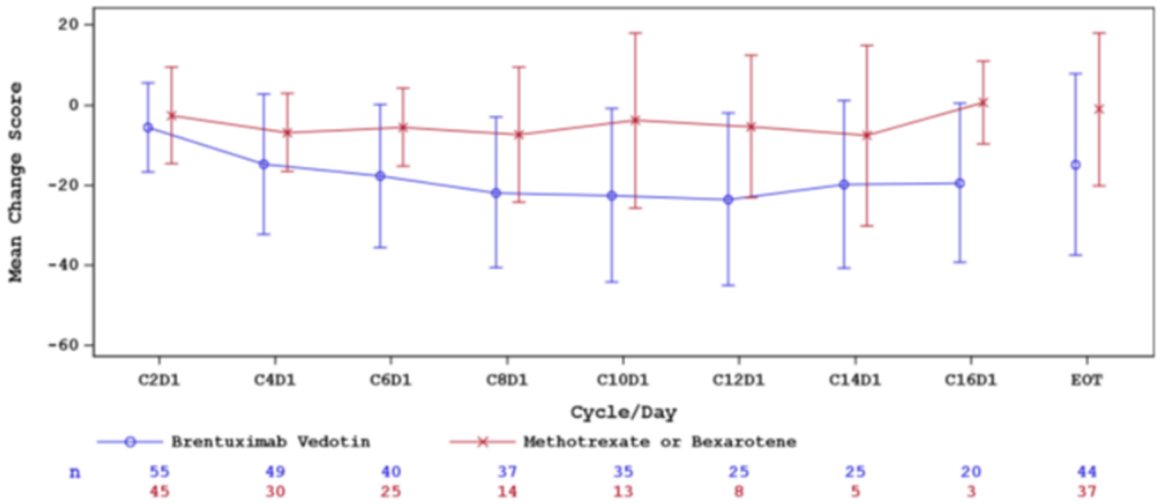
Skindex-29（症状ドメイン）スコアのベースラインからの変化は、C25001 試験の重要な副次評価項目として評価した（2.7.3.2.1.3）。

Skindex-29 の感情ドメイン及び機能ドメインスコアは、経時的に大きな変化を示さなかったが、本剤群では、両ドメインとも EOT 時のスコアは低く、皮膚病変の影響が少ないことを示していた（C25001 試験　治験総括報告書　Figure 14.3.2.8A 及び Table 14.3.1.19A）。ベースラインから EOT 時までの感情ドメインの平均変化量は、本剤群で-14.43、治験責任医師が選択した化学療法群で-1.84 であった。ベースラインから EOT 時までの機能ドメインの平均

変化量は、本剤群で-11.10、治験責任医師が選択した化学療法群で-1.22 であった（C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.21A）。

Skindex-29 複合スコアのベースラインからの平均変化量の経時的変化を図 2.7.3.2-5 に示した。Skindex-29 の複合スコアの妥当性は確立されていないが、評価の簡略化のために複合スコア（3 つのドメインスコアの平均）を算出することが推奨されている[14]。本剤群のサイクル 2 の 1 日目から EOT までの Skindex-29 複合スコアのベースラインからの最大変化量（減少）は、治験責任医師が選択した化学療法群と比較して大きく、治験責任医師が選択した化学療法群と比較して皮膚病変が改善したことが示された。

全ての時点で、本剤群で治験責任医師が選択した化学療法群より多くの被験者の回答が得られた。Skindex-29 の回答遵守率（回答が得られる見込みの被験者に対する回答者の割合）は試験期間（サイクル 1 の 1 日目～EOT）を通して同様であり、本剤群で予定の 82.5%～100%、治験責任医師が選択した化学療法群で予定の 70.0%～100%のデータが得られた（C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.25A）。



出典：C25001 試験　治験総括報告書　Figure 14.3.2.10A
C: Cycle; D: Day; EOT: end of treatment; ITT: intent to treat.

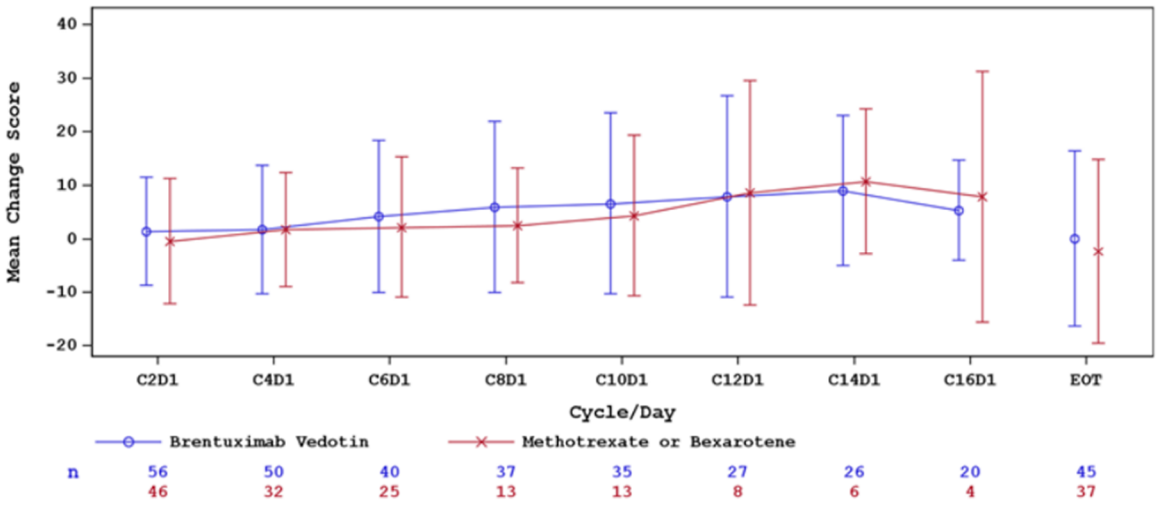
図 2.7.3.2-5　Skindex-29 複合スコアのベースラインからの変化の平均値
（C25001 試験、ITT 解析対象集団、最終解析時点）

FACT-G

最終評価時点の各サイクルの FACT-G の結果を、平均値又は中央値で要約した（2.7.3.7 Table 14.3.1.20）。FACT-G の結果は、投与群間で意義のある差は認められなかった（C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.22）。FACT-G 評価の回答遵守率は試験期間（サイクル 1 の Day 1 から EOT まで）を通して同様であり、本剤群で予定の 82.5%～100%、治験責任医師が選択した化学療法群で予定の 71.7%～100%のデータが得られた（C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.25B）。

総 FACT-G スコアのベースラインからの平均変化量の経時的推移を図 2.7.3.2-6 に示した。

全ての時点で、本剤群で治験責任医師が選択した化学療法群より多くの被験者の回答が得られた。治験責任医師が選択した化学療法群で回答が得られた被験者数は、サイクル 14（6 例）及びサイクル 16（4 例）で顕著に少なかった。



出典：C25001 試験　治験総括報告書　Figure 14.3.2.11
C: Cycle; D: Day; EOT: end of treatment; FACT-G; Functional Assessment of Cancer Therapy-General, ITT; intent to treat.

図 2.7.3.2-6　FACT-G スコアのベースラインからの変化の平均値
（C25001 試験、ITT 解析対象集団、最終解析時点）

2.7.3.2.1.5 その他の有効性評価項目

（1）後続の抗がん剤治療開始までの期間

最終解析のデータカットオフ日（2016 年 5 月 31 日）時点で、1 回以上の後続の抗がん剤治療を受けていた被験者は、本剤群で 38 例（59%）、治験責任医師が選択した化学療法群で 47 例（73%）であり、いずれの投与群でも半数以上の被験者で後続治療が必要であった（C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.13）。一方、後続治療を受けた治験責任医師が選択した化学療法群の 47 例中 29 例(62%)では、後続治療として本剤が処方された(C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.4.4.16）。

ランダム化から後続の抗がん剤治療開始までの期間の中央値は、本剤群で 14.3 ヵ月、治験責任医師が選択した化学療法群で 5.5 ヵ月であり、ハザード比は 0.236(95% CI [0.145, 0.383])であった。12 ヵ月及び 24 ヵ月時点の後続の抗がん剤治療を受けていない被験者の推定割合は、本剤群でそれぞれ 66.3%（95% CI [52.3, 77.1]）及び 25.7%（95% CI [12.8, 40.8]）、治験責任医師が選択した化学療法群ではそれぞれ 13.5%（95% CI [5.6, 25.0]）及び推定不能であった。

後続の抗がん剤治療開始までの期間の解析では、43 例（34%）が打切りとなった。その内訳は、最終交信時に抗腫瘍療法を受けていなかった 20 例〔本剤群 18 例（28%）及び治験責任医師が選択した化学療法群 2 例（3%）。以降同順〕、同意撤回 12 例〔3 例（5%）及び 9 例（14%）〕、死亡 10 例〔4 例（6%）及び 6 例（9%）〕及び追跡不能 1 例〔1 例（2%）及び 0 例〕であった（C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.13）。

治験薬の最終投与から後続の抗がん剤治療開始までの期間の中央値は、治験薬の投与中止理由にかかわらず、本剤群で治験責任医師が選択した化学療法群と比較して長かった。PD により中止した被験者の後続の抗がん剤治療開始までの期間の中央値は、本剤群（12 例）で 46.5 日、治験責任医師が選択した化学療法群（30 例）で 25.5 日であった（2.7.3.7 Table ADT14.3.1.13A）。

（2）GRS 総合最良効果

ITT 解析対象集団における GRS 総合最良効果（IRF 判定）の要約を表 2.7.3.2-11 に示した。

最終解析時点で ITT 解析対象集団における IRF 判定の GRS で奏効を達成した被験者は、本剤群で 43 例（67.2%）、治験責任医師が選択した化学療法群で 13 例（20.3%）であり、ORR（IRF 判定）のリスク差は 46.9%（95% CI [31.7, 62.0]）であり本剤群で治験責任医師が選択した化学療法群と比較して高かった。

奏効評価可能集団における ORR（IRF 判定）も同様に、本剤群で 70.5%、治験責任医師が選択した化学療法群で 22.4%であり、リスク差は 48.1%であった（C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.4B）。

試験終了時点の ITT 解析対象集団における ORR（IRF 判定）も同様であった。

表 2.7.3.2-11　GRS 総合最良効果（IRF 判定）（C25001 試験、ITT 解析対象集団）

	Brentuximab Vedotin (N=64) n (%) [95% CI]	Methotrexate or Bexarotene (N=64) n (%) [95% CI]	Risk Difference [95% CI]
最終解析時点			
ITT Total	(N=64)	(N=64)	
CR	10 (15.6) [6.7, 24.5]	1 (1.6) [0.0, 8.4]	14.1 [4.7, 23.5]
PR	33 (51.6) [39.3, 63.8]	12 (18.8) [9.2, 28.3]	
Overall response (CR+PR)	43 (67.2) [55.7, 78.7]	13 (20.3) [10.5, 30.2]	46.9 [31.7, 62.0]
SD	10 (15.6) [6.7, 24.5]	18 (28.1) [17.1, 39.1]	
PD	5 (7.8) [2.6, 17.3]	22 (34.4) [22.7, 46.0]	
試験終了時点			
CR	11 (17.2) [7.9, 26.4]	1 (1.6) [0.0, 8.4]	15.6
PR	31 (48.4) [36.2, 60.7]	12 (18.8) [9.2, 28.3]	
Overall response (CR+PR)	42 (65.6) [54.0, 77.3]	13 (20.3) [10.5, 30.2]	45.3 [30.1, 60.6]
SD	10 (15.6) [6.7, 24.5]	18 (28.1) [17.1, 39.1]	
PD	5 (7.8) [2.6, 17.3]	22 (34.4) [22.7, 46.0]	

出典：C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.4A 及び C25001 試験　治験総括報告書補遺 1　Table 15.3.1.4A

CI: confidence interval; CR: complete response; GRS: global response score; IRF: independent review facility; ITT: intent-to-treat; PD: progressive disease; PR: partial response; SD: stable disease.

感度分析として実施した治験責任医師が判定した GRS 総合最良効果の結果も、IRF 判定による GRS に基づく結果と同様であった。最終解析時点の ITT 解析対象集団における ORR（治験責任医師判定）は、本剤群で 68.8%、治験責任医師が選択した化学療法群で 21.9%であり、リスク差は 46.9%であった（C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.4C）。奏効評価の IRF 判定と治験責任医師判定の結果は概ね一致していた。ITT 解析対象集団における ORR の全体的な一致率は、本剤群で 92%（95% CI [82.7, 97.4]）、治験責任医師が選択した化学療法群で 89%（95% CI [81.4, 96.7]）であった（2.7.3.7　Table 14.3.1.14B）。

（3）皮膚病変の最良効果（治験責任医師判定）

ITT 解析対象集団における mSWAT に基づく皮膚の最良効果（治験責任医師判定）を表 2.7.3.2-12 に示した。

最終解析時点で ITT 解析対象集団の皮膚評価に基づく ORR（治験責任医師判定）は、本剤群で 73.4%、治験責任医師が選択した化学療法群で 29.7%、リスク差は 43.8%であり、本剤群で治験責任医師が選択した化学療法群と比較して高かった。また、皮膚評価に基づく CR 率（治験責任医師判定）は、本剤群で 26.6%、治験責任医師が選択した化学療法群で 1.6%、リスク差は 25.0%であり、本剤群で治験責任医師が選択した化学療法群と比較して高かった。これらの結果から、本剤群の ORR4 の改善には皮膚の奏効がある程度寄与していることが示唆された。

表 2.7.3.2-12　皮膚病変の最良効果（治験責任医師判定）
（C25001 試験、ITT 解析対象集団、最終解析時点）

	Brentuximab Vedotin n (%) [95% CI]	Methotrexate or Bexarotene n (%) [95% CI]	Risk Difference [95% CI]
最終解析時点			
Overall (MF+pcALCL)	(N=64)	(N=64)	
CR	17 (26.6) [15.7, 37.4]	1 (1.6) [0.0, 8.4]	25.0 [7.0, 41.8]
PR	30 (46.9) [34.6, 59.1]	18 (28.1) [17.1, 39.1]	
Overall response (CR+PR)	47 (73.4) [62.6, 84.3]	19 (29.7) [18.5, 40.9]	43.8 [28.2, 59.3]
SD	12 (18.8) [9.2, 28.3]	32 (50.0) [37.8, 62.2]	
PD	2 (3.1) [0.4, 10.8]	7 (10.9) [3.3, 18.6]	
MF	(N=48)	(N=49)	
CR	8 (16.7) [6.1, 27.2]	0 [0.0, 7.3]	16.7 [-3.4, 35.4]
PR	27 (56.3) [42.2, 70.3]	14 (28.6) [15.9, 41.2]	
Overall response (CR+PR)	35 (72.9) [60.3, 85.5]	14 (28.6) [15.9, 41.2]	44.3 [26.5, 62.2]
SD	10 (20.8) [9.3, 32.3]	26 (53.1) [39.1, 67.0]	
PD	2 (4.2) [0.5, 14.3]	6 (12.2) [3.1, 21.4]	
pcALCL	N=16	N=15	
CR	9 (56.3) [31.9, 80.6]	1 (6.7) [0.2, 31.9]	49.6 [17.5, 76.4]
PR	3 (18.8) [4.0, 45.6]	4 (26.7) [7.8, 55.1]	
Overall response (CR+PR)	12 (75.0) [47.6, 92.7]	5 (33.3) [11.8, 61.6]	41.7 [4.7, 70.4]
SD	2 (12.5) [1.6, 38.3]	6 (40.0) [15.2, 64.8]	
PD	0 [0.0, 20.6]	1 (6.7) [0.2, 31.9]	

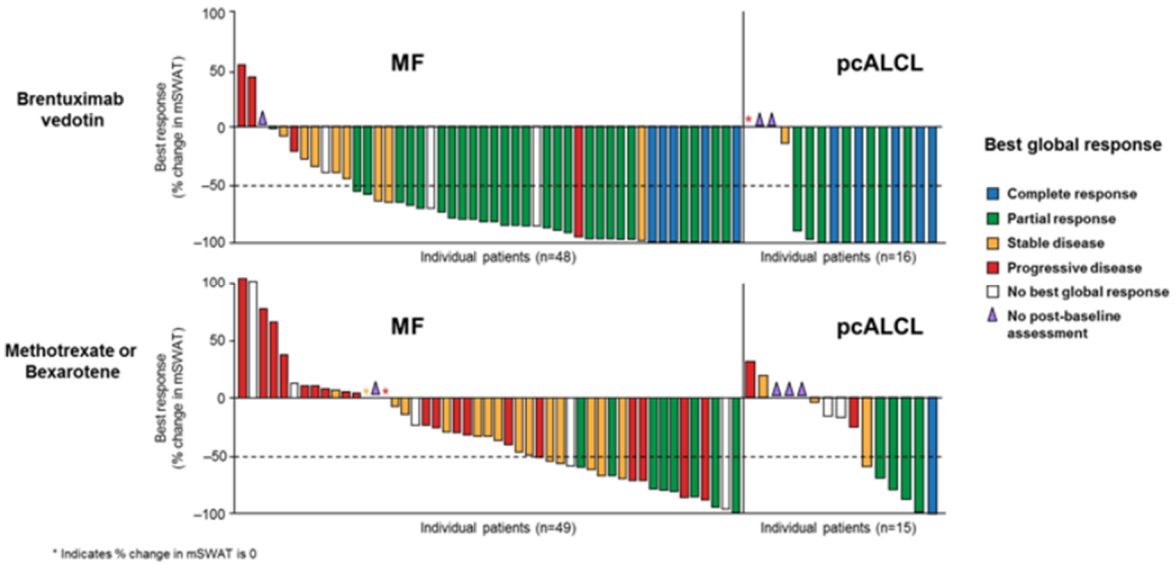
出典：C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.4D

CI: confidence interval; CR: complete response; ITT: intent-to-treat; MF: mycosis fungoides; pcALCL: primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma; PD: progressive disease; PR: partial response; SD: stable disease.

診断疾患別の集団（MF 被験者及び pcALCL 被験者）でも同様の結果が認められた。MF 被験者の皮膚評価に基づく CR 率（治験責任医師判定）は、本剤群で 16.7%、治験責任医師が選択した化学療法群で 0%、リスク差は 16.7%であり、本剤群で治験責任医師が選択した化学療法群と比較して高かった。pcALCL 被験者の皮膚評価に基づく CR 率（治験責任医師判定）は、本剤群で 56.3%、治験責任医師が選択した化学療法群で 6.7%、リスク差は 49.6%であり、本剤群で治験責任医師が選択した化学療法群と比較して高かった。pcALCL 被験者の皮膚評価に基づく CR 率（治験責任医師判定）（56.3%）は、ITT 解析対象集団全体（26.6%）及び MF 被験者（16.7%）と比較して顕著に高かった。MF 被験者及び pcALCL 被験者の皮膚評価

に基づく ORR（治験責任医師判定）も本剤群で治験責任医師が選択した化学療法群と比較して高く、MF 被験者及び pcALCL 被験者の皮膚評価に基づく ORR（治験責任医師判定）は同様であった。

皮膚疾患負荷の最大変化率を示すウォーターフォールプロットを図 2.7.3.2-7 に示した。MF 被験者及び pcALCL 被験者では、本剤群で治験責任医師が選択した化学療法群と比較して mSWAT が 50%以上減少した被験者が多く、皮膚の奏効が認められた。また、GRS に基づく奏効も CR 及び PR が多く、PD は少なかった。



出典：C25001 試験　治験総括報告書　Figure 14.3.2.7E

GRS: global response score; ITT; intent-to-treat; IRF: independent review facility; MF: mycosis fungoides; mSWAT: modified severity-weighted assessment tool; pcALCL: primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma.

Timing of maximum percentage of change in mSWAT score could be different from the timing of best global response per IRF.

One patient in the brentuximab vedotin arm and 2 patients in the physician's choice arm had no best global response because of missing components or no postbaseline assessment before the start of subsequent therapy; 2 patients in the brentuximab vedotin arm and 5 patients in the physician's choice arm had no best global response because of missing components.

図 2.7.3.2-7　診断疾患別の mSWAT スコアの変化率の中央値及び GRS 総合最良効果（C25001 試験、ITT 解析対象集団、最終解析時点）

（4）奏効までの期間（IRF 判定）

最終解析のデータカットオフ日（2016 年 5 月 31 日）時点で、ITT 解析対象集団における奏効例（IRF 判定）は本剤群で 43 例（67%）、治験責任医師が選択した化学療法群で 13 例（20%）であった。これら奏効例の奏効までの期間（IRF 判定）の中央値はいずれの投与群でも 2.1 ヵ月であり、層別 Cox 回帰分析に基づくハザード比は 0.760（95% CI [0.401, 1.442]）であった（2.7.3.7　Table 14.3.1.6A）。

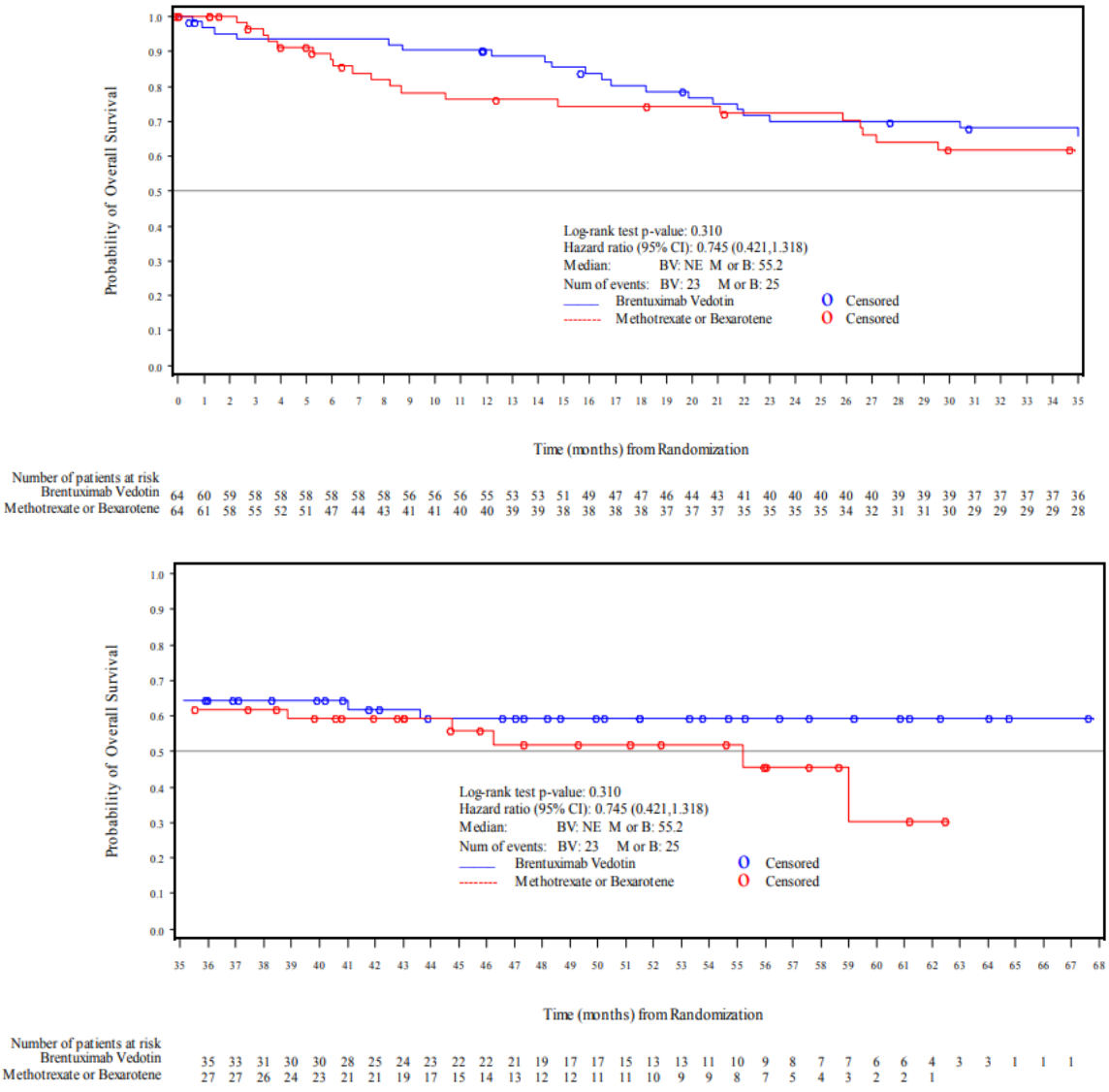
ITT 解析対象集団の全被験者の奏効までの期間も評価した。奏効までの期間（IRF 判定）の中央値は、本剤群で 2.3 ヵ月（95% CI [2.1, 4.4]）、治験責任医師が選択した化学療法群で推定不能であった（2.7.3.7　Table 14.3.1.6B）。

（5）全生存期間（追加解析）

試験終了時点で ITT 解析対象集団における OS（追加解析）を検討した。

試験終了時のデータカットオフ日（2018 年 9 月 28 日）時点で、OS 追跡調査期間の中央値は、本剤群で 48.4 ヵ月（95% CI [41.0, 51.7]）、治験責任医師が選択した化学療法群で 42.9 ヵ月（95% CI [38.6, 49.4]）であり、それぞれ 64 例中 23 例及び 64 例中 25 例で OS イベントが認められた。OS の中央値は、本剤群では推定できず（95% CI：[41.0 ヵ月，推定不能（NE）]）、治験責任医師が選択した化学療法群では 55.2 ヵ月（95% CI [27.2 ヵ月, NE]）であった（C25001 試験　治験総括報告書補遺 1　Table 15.3.1.7）。

OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-8 に示した。



出典：C25001 試験　治験総括報告書補遺 1　Figure 15.3.2.5.

B: Bexarotene; BV: Brentuximab Vedotin; CI: confidence interval; ITT: intent-to-treat; M: Methotrexate.

図 2.7.3.2-8　全生存期間（C25001 試験、ITT 解析対象集団、試験終了時点）

（6）臨床的特徴及び TNMB 分類別の客観的奏効（IRF 判定）

最終解析時点で MF 被験者及び pcALCL 被験者の臨床的特徴及び TNMB 分類別の客観的奏効（IRF 判定）を評価した。

MF 被験者の臨床的特徴及び TNMB 分類別に客観的奏効の要約を表 2.7.3.2-13 に示した。

MF 被験者の ORR4（IRF 判定）、ORR（IRF 判定）及び CR 率（IRF 判定）は、病期又は TNMB 分類にかかわらず、治験責任医師が選択した化学療法群よりも本剤群で一貫して高かった。

表 2.7.3.2-13　臨床的特性及び TNMB 分類別の客観的奏効（IRF 判定）
（C25001 試験、ITT 解析対象集団の MF 被験者、最終解析時点）

	Brentuximab Vedotin (N=64) n (%)				Methotrexate or Bexarotene (N=64) n (%)			
	Total	ORR4	ORR	CR	Total	ORR4	ORR	CR
Patients with MF	48 (75)	24 (50)	31 (65)	5 (10)	49 (77)	5 (10)	8 (16)	0
Stage								
IA-IIA	15 (31)	6 (40)	8 (53)	1 (7)	18 (37)	4 (22)	5 (28)	0
IIB	19 (40)	12 (63)	13 (68)	3 (16)	19 (39)	1 (5)	3 (16)	0
IIIA-IIIB	4 (8)	2 (50)	3 (75)	0	2 (4)	0	0	0
IVA	2 (4)	2 (100)	2 (100)	1 (50)	9 (18)	0	0	0
IVB	7 (15)	2 (29)	4 (57)	0	0	NA	NA	NA
Unknown	1 (2)	0	1 (100)	0	1 (2)	0	0	0
Skin								
T1	5 (10)	1 (20)	1 (20)	0	1 (2)	0	1 (100)	0
T2	13 (27)	7 (54)	10 (77)	1 (8)	20 (41)	4 (20)	4 (20)	0
T3	25 (52)	13 (52)	16 (64)	4 (16)	24 (49)	1 (4)	3 (13)	0
T4	5 (10)	3 (60)	4 (80)	0	4 (8)	0	0	0
Node								
N0	25 (52)	14 (56)	18 (72)	4 (16)	23 (47)	2 (9)	5 (22)	0
N1	6 (13)	2 (33)	2 (33)	0	4 (8)	0	0	0
N2	0	NA	NA	NA	3 (6)	0	0	0
N3	5 (10)	4 (80)	4 (80)	1 (20)	9 (18)	0	0	0
Nx	12 (25)	4 (33)	7 (58)	0	10 (20)	3 (30)	3 (30)	0
Viscera								
M0	41 (85)	22 (54)	27 (66)	5 (12)	48 (98)	5 (10)	8 (17)	0
M1	7 (15)	2 (29)	4 (57)	0	0	NA	NA	NA
Other	0	NA	27 (66)	5 (12)	48 (98)	5 (10)	8 (17)	0
Blood								
B0	43 (90)	23 (53)	28 (65)	4 (9)	41 (84)	4 (10)	6 (15)	0
B1	4 (8)	1 (25)	2 (50)	1 (25)	7 (14)	1 (14)	2 (29)	0
B2	0	NA	NA	NA	1 (2)	0	0	0
Unknown	1 (2)	0	1 (100)	0	0	NA	NA	NA

出典：2.7.3.7　Table ADT14.3.1.1 及び Table ADT14.3.1.2

CR: complete response; IRF: independent review facility; ITT: intent-to-treat; MF: mycosis fungoides; NA: not available; ORR: objective response rate; ORR4: objective response rate lasting at least 4 months; TNMB: Tumor-Node-Metastasis-Blood.

The total column for each treatment arm displays the total number of patients with MF with each clinical characteristic or disease stage.

pcALCL 被験者の臨床的特徴及び TNMB 分類別の客観的奏効の要約を表 2.7.3.2-14 に示した。

pcALCL 被験者の ORR4（IRF 判定）、ORR（IRF 判定）及び CR 率（IRF 判定）は、病変（皮膚病変のみを有する被験者と皮膚病変以外の病変を有する被験者）又は TNM 分類にかかわらず、治験責任医師が選択した化学療法群よりも本剤群で一貫して高かった。

表 2.7.3.2-14　臨床的特性及び TNM 分類別の客観的奏効（IRF 判定）
（C25001 試験、ITT 解析対象集団の pcALCL 被験者、最終解析時点）

	Brentuximab Vedotin (N=64) n (%)				Methotrexate or Bexarotene (N=64) n (%)			
	Total	ORR4	ORR	CR	Total	ORR4	ORR	CR
Patients with pcALCL	16 (25)	12 (75)	12 (75)	5 (31)	15 (23)	3 (20)	5 (33)	1 (7)
Disease involvement								
Skin only	9 (56)	8 (89)	8 (89)	4 (44)	11 (73)	3 (27)	5 (45)	1 (9)
Extracutaneous disease	7 (44)	4 (57)	4 (57)	1 (14)	4 (27)	0	0	0
Skin								
T1	1 (6)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	4 (27)	1 (25)	2 (50)	0
T2	3 (19)	3 (100)	3 (100)	1 (33)	5 (33)	0	1 (20)	0
T3	12 (75)	8 (67)	8 (67)	3 (25)	6 (40)	2 (33)	2 (33)	1 (17)
Node								
N0	10 (63)	8 (80)	8 (80)	4 (40)	11 (73)	3 (27)	5 (45)	1 (9)
N1	2 (13)	1 (50)	1 (50)	0	1 (7)	0	0	0
N2	2 (13)	1 (50)	1 (50)	1 (50)	1 (7)	0	0	0
N3	2 (13)	2 (100)	2 (100)	0	2 (13)	0	0	0
Viscera								
M0	12 (75)	9 (75)	9 (75)	5 (42)	14 (93)	3 (21)	5 (36)	1 (7)
M1	4 (25)	3 (75)	3 (75)	0	1 (7)	0	0	0

出典：2.7.3.7　Table ADT14.3.1.1 及び Table ADT14.3.1.2
CR: complete response; IRF: independent review facility; ORR: objective response rate; ORR4: proportion of patients with objective response lasting at least 4 months; pcALCL: primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma; TNM: Tumor-Node-Metastasis.
The total column for each treatment arm displays the total number of patients with pcALCL with each clinical characteristic or disease stage.

（7）EQ-5D-3L

EQ-5D-3L は、全般的な健康状態を評価するために設計された患者が報告する 5 項目の質問及び VAS からなる質問票であり、経済評価のために実施した。時間得失（TTO）法で価値づけした EQ-5D-3L データは、米国及び英国の両方の換算表（value set）を用いて解析し、平均値及び中央値を要約した（C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.23A 及び Table 14.3.1.23B）。また、EQ-5D-3L VAS スコアを C25001 試験　治験総括報告書 Table 14.3.1.23C に、サブスケールのスコアを 2.7.3.7　Table 14.3.1.23D に示した。

ベースライン時の平均 TTO スコア及び VAS スコアは、投与群間で同様であった。全体的に、試験期間中、投与群間に臨床的に意義のある差は認められなかった。試験期間中（サイクル 1 の 1 日目から EOT まで）の EQ-5D-3L 評価の回答遵守率は投与群間で同様であり、本剤群で予定の 82.5%～100%、治験責任医師が選択した化学療法群で予定の 71.7%～100%のデータが得られた（2.7.3.7　Table 14.3.1.25C）。

（8）医療経済評価

EQ-5D-3L から得られた効用値及び医療利用データを医療経済モデルに用いた（2.7.3.2.1.4）。試験期間中に 1 回以上の入院を経験した被験者は、本剤群で 19 例（30%）、治験責任医師が選択した化学療法群で 28 例（44%）であり、入院回数は本剤群で多く（入院回数の中央値は本剤群で 2.0 回（範囲：1～9 回）、治験責任医師が選択した化学療法群で 1.5 回（範囲：1～8 回）、1 例あたりの入院日数の中央値は本剤群で少なかった〔本剤群 15 日（範囲：1～921 回）、治験責任医師が選択した化学療法群 20.5 日（範囲：2～104 回）〕。人年あたりの入院

率は本剤群（0.4931 回／人年）の方が治験責任医師が選択した化学療法群（0.746 回／人年）よりも低かった。

試験期間中に 1 回以上の外来受診を経験した被験者は、本剤群で 38 例（59%）、治験責任医師が選択した化学療法群で 30 例（47%）であり、人年あたりの外来受診率は本剤群（4.1359 回／人年）の方が治験責任医師が選択した化学療法群（7.2732 回／人年）よりも低かった。仕事又はその他の活動を 1 日以上行わなかった被験者は、本剤群で 13 例（20%）、治験責任医師が選択した化学療法群で 9 例（14%）であった。人年あたりの仕事又はその他の活動を休んだ日数は、本剤群で 0.2818 日／人年、治験責任医師が選択した化学療法群で 0.2735 日／人年であり同程度であった（C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.24）。

2.7.3.2.2 SGN-35-OU 試験

2.7.3.2.2.1 被験者背景

被験者の内訳

被験者 16 例（コホート 1：13 例、コホート 2：3 例）が登録された。登録された被験者の診断疾患の内訳は、コホート 1 では MF が 8 例、pcALCL が 5 例、コホート 2 ではリンパ腫様丘疹症が 2 例、原発性皮膚 γδT 細胞リンパ腫が 1 例であった（表 2.7.3.2-15）。

登録された被験者 16 例のうち、全例が治験薬の投与を受け、10 例が治験実施計画書で規定された最大投与（16 サイクル）を完遂した。治験薬投与を中止した理由の内訳は、有害事象が 3 例（コホート 1：2 例及びコホート 2：1 例。以降同順）、疾患進行が 2 例（1 例及び 1 例）、同意撤回が 1 例（1 例及び 0 例）であった。また、投与を完了した 10 例のうち 8 例が後観察を完了した。後観察を中止した理由の内訳は、疾患進行が 1 例（1 例及び 0 例）、同意撤回が 1 例（1 例及び 0 例）であった（SGN-35-OU 試験　治験総括報告書　表 10.1-1 及び図 10.1-1）。

人口統計学的特性

FAS 及び mFAS における人口統計学的特性を、それぞれ表 2.7.3.2-15 及び表 2.7.3.2-16 に示した。

FAS1 及び FAS2 の年齢の中央値はそれぞれ 54.0 歳（範囲：32～76 歳）及び 52.5 歳（範囲：32～78 歳）であり、男性が多かった（それぞれ 62%及び 63%）。この試験対象集団の人口統計学的特性は C25001 試験の ITT 解析対象集団と同様であり、概して全身療法を必要とする CD30 陽性 CTCL 患者の集団を代表するものであった。

mFAS の人口統計学的特性も同様であった。

表 2.7.3.2-15　人口統計学的及び他の基準値の特性（SGN-35-OU 試験、FAS）

	FAS1	FAS2
解析対象例数	N=13	N=16
性別 – n (%)		
男性	8 (62%)	10 (63%)
女性	5 (38%)	6 (38%)
年齢（歳）		
平均値（標準偏差）	52.8 (13.15)	54.1 (13.40)
中央値	54.0	52.5
最小値, 最大値	32, 76	32, 78
年齢 – n (%)		
64 歳以下	11 (85%)	13 (81%)
65 歳以上	2 (15%)	3 (19%)
合計 mSWAT スコア		
平均値（標準偏差）	43.05 (40.344)	36.18 (39.026)
中央値	38.20	27.40
最小値, 最大値	1.4, 146.0	1.3, 146.0
原疾患名 – n (%)		
CD30 陽性菌状息肉症（MF）	8 (62%)	8 (50%)
原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫（pcALCL）	5 (38%)	5 (31%)
リンパ腫様丘疹症（LyP）	0	2 (13%)
原発性皮膚 γδT 細胞リンパ腫（PCGDTCL）	0	1 (6%)
病期分類（MF）– n (%)		
IA	0	0
IB	0	0
IIA	0	0
IIB	6 (75%)	6 (75%)
IIIA	1 (13%)	1 (13%)
IIIB	0	0
IVA1	0	0
IVA2	1 (13%)	1 (13%)
IVB	0	0
不明	0	0
原疾患 TNM 分類（pcALCL、その他の診断疾患） – n (%)		
T		
T1a	0	0
T1b	0	0
T2a	0	1 (13%)
T2b	0	0
T2c	0	0
T3a	1 (20%)	1 (13%)
T3b	4 (80%)	6 (75%)
不明	0	0
N		
N0	3 (60%)	5 (63%)
N1	0	0
N2	2 (40%)	3 (38%)
N3	0	0
不明	0	0
M		
M0	5 (100%)	8 (100%)
M1	0	0
不明	0	0
ECOG Performance Status – n (%)		
0	9 (69%)	12 (75%)
1	2 (15%)	2 (13%)
2	2 (15%)	2 (13%)

表 2.7.3.2-15　人口統計学的及び他の基準値の特性（SGN-35-OU 試験、FAS）（続き）

	FAS1	FAS2
解析対象例数	N=13	N=16
病理組織学的検査（中央病理判定）CD30 – n (%)		
陽性発現	9 (69%)	11 (69%)
陽性非発現	4 (31%)	5 (31%)
不明	0	0

出典：SGN-35-OU 試験　治験総括報告書　表 11.2-1

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FAS: full analysis set; mSWAT: modified severity-weighted assessment tool; TNM: Tumor-Node-Metastasis.

表 2.7.3.2-16　人口統計学的及び他の基準値の特性（SGN-35-OU 試験、mFAS）

解析対象例数	mFAS1 N=9	mFAS2 N=11
性別 – n (%)		
男性	5 (56%)	7 (64%)
女性	4 (44%)	4 (36%)
年齢（歳）		
平均値（標準偏差）	55.9 (14.46)	57.5 (14.69)
中央値	59.0	59.0
最小値, 最大値	32, 76	32, 78
年齢 – n (%)		
64 歳以下	7 (78%)	8 (73%)
65 歳以上	2 (22%)	3 (27%)
合計 mSWAT スコア		
平均値（標準偏差）	51.53 (45.708)	43.14 (44.985)
中央値	43.20	38.20
最小値, 最大値	1.4, 146.0	1.3, 146.0
原疾患名 – n (%)		
CD30 陽性菌状息肉症（MF）	6 (67%)	6 (55%)
原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫（pcALCL）	3 (33%)	3 (27%)
リンパ腫様丘疹症（LyP）	0	1 (9%)
原発性皮膚 γδT 細胞リンパ腫（PCGDTCL）	0	1 (9%)
病期分類（MF）– n (%)		
IA	0	0
IB	0	0
IIA	0	0
IIB	5 (83%)	5 (83%)
IIIA	1 (17%)	1 (17%)
IIIB	0	0
IVA1	0	0
IVA2	0	0
IVB	0	0
不明	0	0
原疾患 TNM 分類（pcALCL、その他の診断疾患）– n (%)		
T		
T1a	0	0
T1b	0	0
T2a	0	0
T2b	0	0
T2c	0	0
T3a	0	0
T3b	3 (100%)	5 (100%)
不明	0	0
N		
N0	2 (67%)	3 (60%)
N1	0	0
N2	1 (33%)	2 (40%)
N3	0	0
不明	0	0
M		
M0	3 (100%)	5 (100%)
M1	0	0
不明	0	0
ECOG Performance Status – n (%)		
0	6 (67%)	8 (73%)
1	2 (22%)	2 (18%)
2	1 (11%)	1 (9%)

出典：SGN-35-OU 試験　治験総括報告書　表 14.1-1
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; mFAS: modified full analysis set; mSWAT: modified severity-weighted assessment tool; TNM: Tumor-Node-Metastasis.

ベースライン時の疾患特性

FAS 及び mFAS におけるベースライン時の疾患特性を、それぞれ表 2.7.3.2-15 及び表 2.7.3.2-16 に示した。

FAS1 の診断疾患は MF が 8 例（62%）、pcALCL が 5 例（38%）であった。また、FAS2 には、これらに加えてコホート 2 で登録されたリンパ腫様丘疹症 2 例、原発性皮膚 γδT 細胞リンパ腫 1 例が追加された。

ほとんどの被験者の ECOG performance status は 0 又は 1 であり〔FAS1 でそれぞれ 9 例（69%）及び 2 例（15%）、FAS2 でそれぞれ 12 例（75%）及び 2 例（13%）〕、ECOG performance status が 2 の被験者は 2 例（FAS1 の 15%及び FAS2 の 13%）であった。

MF 被験者のほとんどは試験登録時の病期が II B（6 例）であり、III A が 1 例、IV A2 が 1 例であった。病期 IV B であった被験者はいなかった。pcALCL 被験者の試験登録時の皮膚病変は T3a（1 例）又は T3b（4 例）であった。その他の診断疾患の被験者の試験登録時の皮膚病変は、T3b（2 例）又は T2a（1 例）であった。pcALCL 被験者及びその他の診断疾患の被験者で内臓病変を有している被験者はいなかった。

FAS1 及び FAS2 で試験中の中央病理判定で病理組織学的に CD30 陽性と判定された被験者は、FAS1 で 9 例（69%）、FAS2 で 11 例（69%）であった。これらの被験者をそれぞれ mFAS1 及び mFAS2 に含め、有効性評価を行った。

mFAS のベースライン時の疾患特性も同様であった。

前治療

全被験者が前治療歴を有していた。全身療法としてベキサロテン〔FAS1 で 8 例（62%）及び FAS2 で 9 例（56%）。以降同順〕、メトトレキサート〔4 例（31%）及び 4 例（25%）〕、その他の化学療法〔11 例（85%）及び 12 例（75%）〕、レチノイド〔3 例（23%）及び 4 例（25%）〕、免疫療法〔3 例（23%）及び 3 例（19%）〕及び HDACI〔1 例（8%）及び 1 例（6%）〕が報告された。また、手術の治療歴を有する被験者はそれぞれ 1 例（8%）及び 2 例（13%）であった（SGN-35-OU 試験　治験総括報告書　表 11.2-1）。

治験薬への曝露

登録された 16 例（コホート 1：13 例、コホート 2：3 例）全例が 1 回以上治験薬の投与を受け、FAS1（コホート 1：13 例）及び FAS2（コホート 1 及びコホート 2：16 例）に組み入れられた。また、このうち CD30 の中央病理判定で陰性と判定された被験者を除く 9 例及び 11 例が、それぞれ mFAS1 及び mFAS2 に組み入れられた。

FAS1 及び FAS2 における被験者ごとの投与期間の中央値は、それぞれ 346.0 日（範囲：127～483 日）及び 344.0 日（範囲：44～483 日）であり、サイクル数の中央値は、いずれも 16 サイクル（範囲：FAS1 で 6～16 サイクル、FAS2 で 2～16 サイクル）であった。相対用量強度（予定用量に対する実際に投与されたの割合）の中央値は、いずれも 100.00%（範囲：いずれも 75.0%～100.0%）であった（SGN-35-OU 試験　治験総括報告書　表 11.3-3）。

mFAS1 及び mFAS2 における治験薬の投与状況も同様であった（SGN-35-OU 試験　治験総括報告書　表 14.1-7）。

2.7.3.2.2.2 主要評価項目

FAS における ORR4（IRF 判定）を表 2.7.3.2-17 に示した。

4 ヵ月以上持続する客観的奏効を達成した被験者は FAS1 で 9 例、FAS2 で 10 例であり、ORR4（IRF 判定）は FAS1 で 69.2%（95% CI [38.6, 90.9]）、FAS2 で 62.5%（95% CI [35.4, 84.8]）であった。いずれにおいても Exact 二項検定（片側）の結果、帰無仮説 12%に対して統計学的に有意な差がみられた（いずれも p<0.0001）。

副解析として mFAS における ORR4（IRF 判定）を表 2.7.3.2-18 に示した。4 ヵ月以上持続する客観的奏効を達成した被験者は mFAS1 で 5 例、mFAS2 で 5 例であり、ORR4（IRF 判定）は mFAS1 で 55.6%（95% CI [21.2, 86.3]、p=0.0021）、mFAS2 で 45.5%（95% CI [16.7, 76.6]、p=0.0061）であった。mFAS における ORR4（IRF 判定）は主解析である FAS における ORR4（IRF 判定）と同様であり、結果の安定性が確認された。

探索的解析として、部分集団解析を実施した（2.7.3.3.3）。

表 2.7.3.2-17　ORR4（IRF 判定）
（SGN-35-OU 試験、FAS）

	FAS1 N=13	FAS2 N=16
達成例	9	10
未達成例	4	6
ORR4（%）		
点推定値	69.2	62.5
95%信頼区間	38.6, 90.9	35.4, 84.8
Exact 二項検定* p 値	<0.0001	<0.0001

出典：SGN-35-OU 試験　治験総括報告書　表 11.4.1.1.1-1
FAS: full analysis set; IRF: independent review facility; ORR4: objective response rate lasting at least 4 months.
*帰無仮説 12%、片側検定

表 2.7.3.2-18　ORR4（IRF 判定）
（SGN-35-OU 試験、mFAS）

	mFAS1 N=9	mFAS2 N=11
達成例	5	5
未達成例	4	6
ORR4（%）		
点推定値	55.6	45.5
95%信頼区間	21.2, 86.3	16.7, 76.6
Exact 二項検定* p 値	0.0021	0.0061

出典：SGN-35-OU 試験　治験総括報告書　表 14.2.1.1-1
IRF: independent review facility; mFAS: modified full analysis set; ORR4: objective response rate lasting at least 4 months.
*帰無仮説 12%、片側検定

2.7.3.2.2.3 副次評価項目

（1）ORR4（治験責任医師判定）

FAS における ORR4（治験責任医師判定）を表 2.7.3.2-19 に示した。

治験責任医師判定で 4 ヵ月以上持続する客観的奏効を達成した被験者は FAS1 で 7 例、FAS2 で 9 例であり、ORR4（治験責任医師判定）は FAS1 で 53.8%（95% CI [25.1, 80.8]）、FAS2 で 56.3%（95% CI [29.9, 80.2]）であった。

mFAS における ORR4（治験責任医師判定）も同様であった（表 2.7.3.2-20）。

表 2.7.3.2-19　ORR4（治験責任医師判定）
（SGN-35-OU 試験、FAS）

	FAS1 N=13	FAS2 N=16
達成例	7	9
未達成例	6	7
ORR4（%）		
点推定値	53.8	56.3
95%信頼区間	25.1, 80.8	29.9, 80.2

出典：SGN-35-OU 試験　治験総括報告書　表 11.4.1.2.1-1
FAS: full analysis set; ORR4: objective response rate lasting at least 4 months.

表 2.7.3.2-20　ORR4（治験責任医師判定）
（SGN-35-OU 試験、mFAS）

	mFAS1 N=9	mFAS2 N=11
達成例	4	5
未達成例	5	6
ORR4（%）		
点推定値	44.4	45.5
95%信頼区間	13.7, 78.8	16.7, 76.6

出典：SGN-35-OU 試験　治験総括報告書　表 14.2.2.1-1
mFAS: modified full analysis set; ORR4: objective response rate lasting at least 4 months.

（2）皮膚評価に基づく ORR4（治験責任医師判定）

FAS における皮膚評価に基づく ORR4（治験責任医師判定）を表 2.7.3.2-21 に示した。

治験責任医師判定で皮膚評価に基づく 4 ヵ月以上持続する客観的奏効を達成した被験者は FAS1 で 8 例、FAS2 で 10 例であり、皮膚評価に基づく ORR4（治験責任医師判定）は FAS1 で 61.5%（95% CI [31.6, 86.1]）、FAS2 で 62.5%（95% CI [35.4, 84.8]）であった。

mFAS における皮膚評価に基づく ORR4（治験責任医師判定）も同様であった（表 2.7.3.2-22）。

表 2.7.3.2-21　皮膚評価に基づく ORR4（治験責任医師判定）
（SGN-35-OU 試験、FAS）

	FAS1 N=13	FAS2 N=16
皮膚評価に基づく奏効例	8	10
皮膚評価に基づく非奏効例	5	6
皮膚評価に基づく ORR4（%）		
点推定値	61.5	62.5
95%信頼区間	31.6, 86.1	35.4, 84.8

出典：SGN-35-OU 試験　治験総括報告書　表 11.4.1.2.2-1
FAS: full analysis set; ORR4: objective response rate lasting at least 4 months.

表 2.7.3.2-22　皮膚評価に基づく ORR4（治験責任医師判定）
（SGN-35-OU 試験、mFAS）

	mFAS1 N=9	mFAS2 N=11
皮膚評価に基づく奏効例	5	6
皮膚評価に基づく非奏効例	4	5
皮膚評価に基づく ORR4（%）		
点推定値	55.6	54.5
95%信頼区間	21.2, 86.3	23.4%, 83.3%

出典：SGN-35-OU 試験　治験総括報告書　表 14.2.2.2-1
mFAS: modified full analysis set; ORR4: objective response rate lasting at least 4 months.

（3）全生存期間

FAS1 の OS 追跡調査期間の中央値は、16.1 ヵ月（範囲：11.4～29.6 ヵ月）であり（社内事後解析）、13 例中 1 例で OS イベントが認められた。OS の中央値は推定できなかった（95% CI：[11.7 ヵ月, NE]）。12 ヵ月及び 24 ヵ月時点の推定全生存率は、それぞれ 90.0%（95% CI [47.3, 98.5]）及び 90.0%（95% CI [47.3, 98.5]）であった（SGN-35-OU 試験　治験総括報告書　図 11.4.1.2.3-1）。

FAS2 の OS 追跡調査期間の中央値は、15.1 ヵ月（範囲：7.9～29.6 ヵ月）であり（社内事後解析）、16 例中 1 例で OS イベントが認められた。OS の中央値は推定できなかった（95% CI：[NE, NE]）。12 ヵ月及び 24 ヵ月時点の推定全生存率は、それぞれ 90.9%（95% CI [50.8, 98.7]）及び 90.9%（95% CI [50.8, 98.7]）であった（SGN-35-OU 試験　治験総括報告書　図 11.4.1.2.3-2）。

mFAS1 及び mFAS2 の OS を SGN-35-OU 試験　治験総括報告書　図 14.2.2.3-1 及び図 14.2.2.3-2 に示した。

（4）無増悪生存期間（IRF 判定）

FAS1 及び FAS2 の PFS（IRF 判定）を表 2.7.3.2-23 に、その Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-9 及び図 2.7.3.2-10 に示した。

FAS1 の PFS 追跡調査期間の中央値は、16.4 ヵ月（範囲：11.4～29.6 ヵ月）であり（社内事後解析）、13 例中 3 例で IRF 判定による PFS イベントが認められた。PFS（IRF 判定）の中央値は推定できなかった（95% CI：[11.7 ヵ月, NE]）。12 ヵ月及び 24 ヵ月時点の推定無増悪生存率は、それぞれ 83.1%（95% CI [47.2, 95.5]）及び 71.2%（95% CI [33.4, 90.0]）であった。

FAS2 の PFS 追跡調査期間の中央値は、16.4 ヵ月（範囲：11.4～30.3 ヵ月）であり（社内事後解析）、16 例中 4 例で IRF 判定による PFS イベントが認められた。PFS（IRF 判定）の中央値は推定できなかった（95% CI：[11.7 ヵ月, NE]）。12 ヵ月及び 24 ヵ月時点の推定無増悪生存率は、それぞれ 79.5%（95% CI [48.6, 93.0]）及び 69.6%（95% CI [36.4, 87.8]）であった。

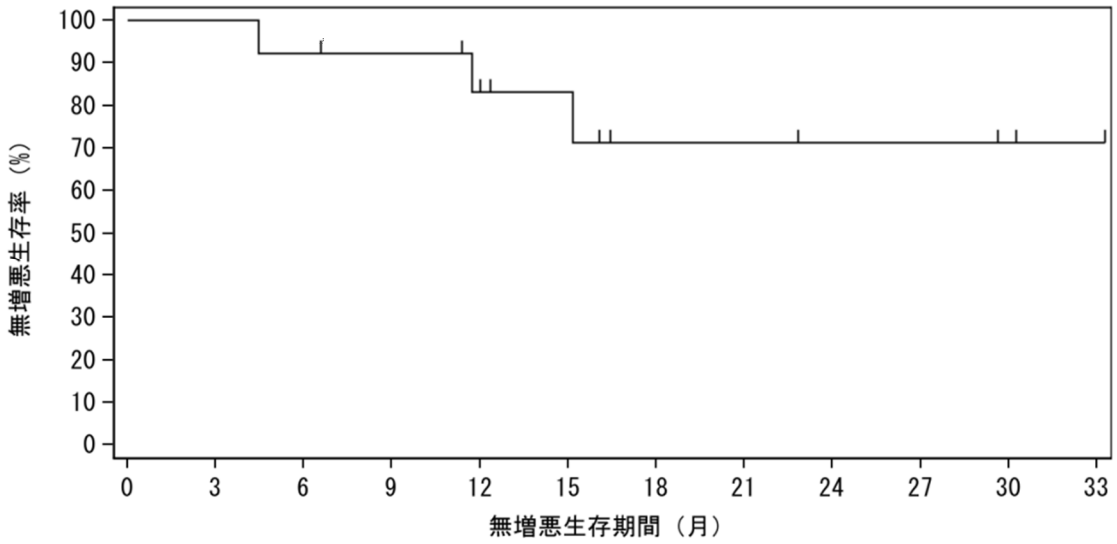
mFAS1 及び mFAS2 の PFS（IRF 判定）を SGN-35-OU 試験　治験総括報告書　図 14.2.2.4-1 及び図 14.2.2.4-2 に示した。

表 2.7.3.2-23　無増悪生存期間（IRF 判定）
（SGN-35-OU 試験、FAS）

	対象被験者数	例数	打切り例数	無増悪生存期間	
				中央値	95%信頼区間(a)
FAS1	13	3	10	-	[11.7, -]
FAS2	16	4	12	-	[11.7, -]

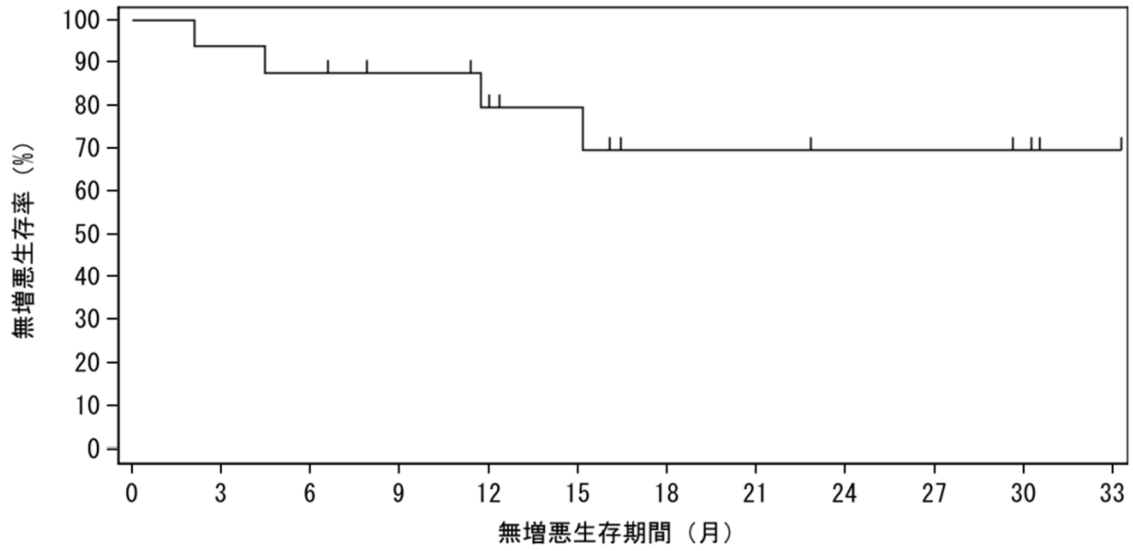
時点（月）	FAS1			FAS2		
	At risk 数	生存割合 率	95%信頼区間(b)	At risk 数	生存割合 率	95%信頼区間(b)
6	12	92.3	[56.6, 98.9]	14	87.5	[58.6, 96.7]
12	9	83.1	[47.2, 95.5]	10	79.5	[48.6, 93.0]
18	4	71.2	[33.4, 90.0]	5	69.6	[36.4, 87.8]
24	3	71.2	[33.4, 90.0]	4	69.6	[36.4, 87.8]

出典：SGN-35-OU 試験　治験総括報告書　図 11.4.1.2.4-1 及び図 11.4.1.2.4-2
FAS: full analysis set; IRF: independent review facility.
(a)　二重対数変換を利用した Brookmeyer and Crowley 法を用いた信頼区間
(b)　Greenwood の公式を用いた信頼区間



出典：SGN-35-OU 試験　治験総括報告書　図 11.4.1.2.4-1
FAS: full analysis set; IRF: independent review facility.

図 2.7.3.2-9　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（IRF 判定）
（SGN-35-OU 試験、FAS1）



出典：SGN-35-OU 試験　治験総括報告書　図 11.4.1.2.4-2
FAS: full analysis set; IRF: independent review facility.

図 2.7.3.2-10　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（IRF 判定）
（SGN-35-OU 試験、FAS2）

（5）皮膚評価に基づく PFS（IRF 判定）

FAS1 及び FAS2 の皮膚評価に基づく PFS（IRF 判定）を表 2.7.3.2-24 に、その Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-11 及び図 2.7.3.2-12 に示した。

FAS1 の PFS 追跡調査期間の中央値は、16.4 ヵ月（範囲：11.4～29.6 ヵ月）であり（社内事後解析）、13 例中 3 例で IRF 判定による皮膚評価に基づく PFS イベントが認められた。皮膚評価に基づく PFS（IRF 判定）の中央値は推定できなかった（95% CI [11.7 ヵ月, NE]）。12 ヵ月及び 24 ヵ月時点の皮膚評価に基づく推定無増悪生存率は、それぞれ 83.1%（95% CI [47.2, 95.5]）及び 71.2%（95% CI [33.4, 90.0]）であった。

FAS2 の PFS 追跡調査期間の中央値は、16.4 ヵ月（範囲：11.4～30.3 ヵ月）（社内事後解析）であり、16 例中 3 例で IRF 判定による皮膚評価に基づく PFS イベントが認められた。皮膚評価に基づく PFS（IRF 判定）の中央値は推定できなかった（95% CI [15.1 ヵ月, NE]）。12 ヵ月及び 24 ヵ月時点の皮膚評価に基づく推定無増悪生存率は、それぞれ 84.8%（95% CI [51.2, 96.0]）及び 74.2%（95% CI [38.2, 91.2]）であった。

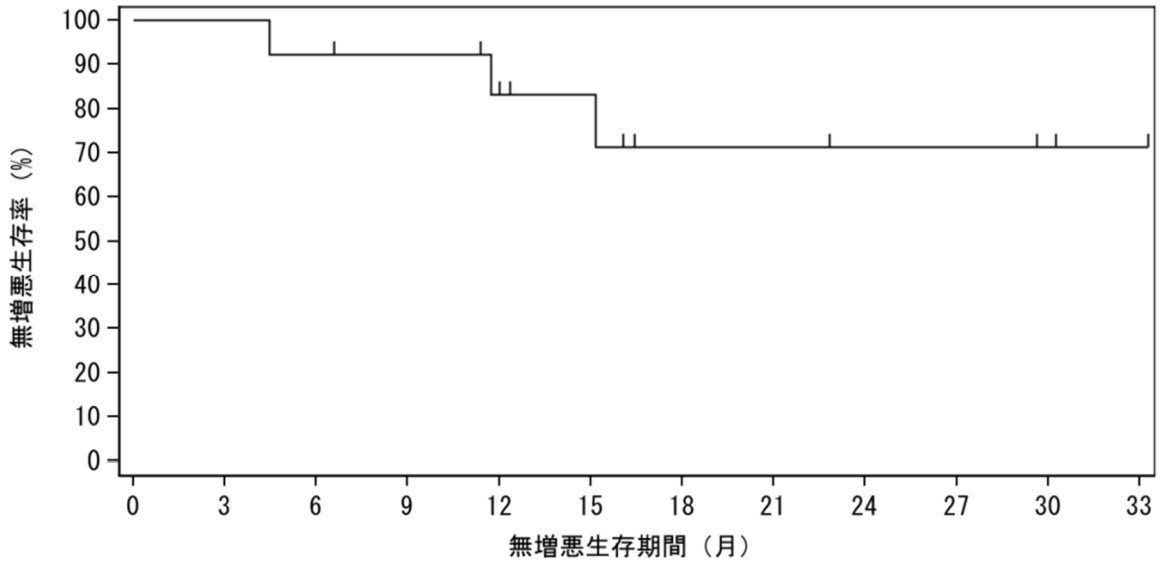
mFAS1 及び mFAS2 の皮膚評価に基づく PFS（IRF 判定）の結果も同様であった（SGN-35-OU 試験　治験総括報告書　図 14.2.2.4-3 及び図 14.2.2.4-4）。

表 2.7.3.2-24　皮膚評価に基づく PFS（IRF 判定）

	対象被験者数	イベント例数	打切り例数	無増悪生存期間（月）	
				中央値	95%信頼区間(a)
FAS1	13	3	10	-	[11.7, -]
FAS2	16	3	13	-	[15.1, -]

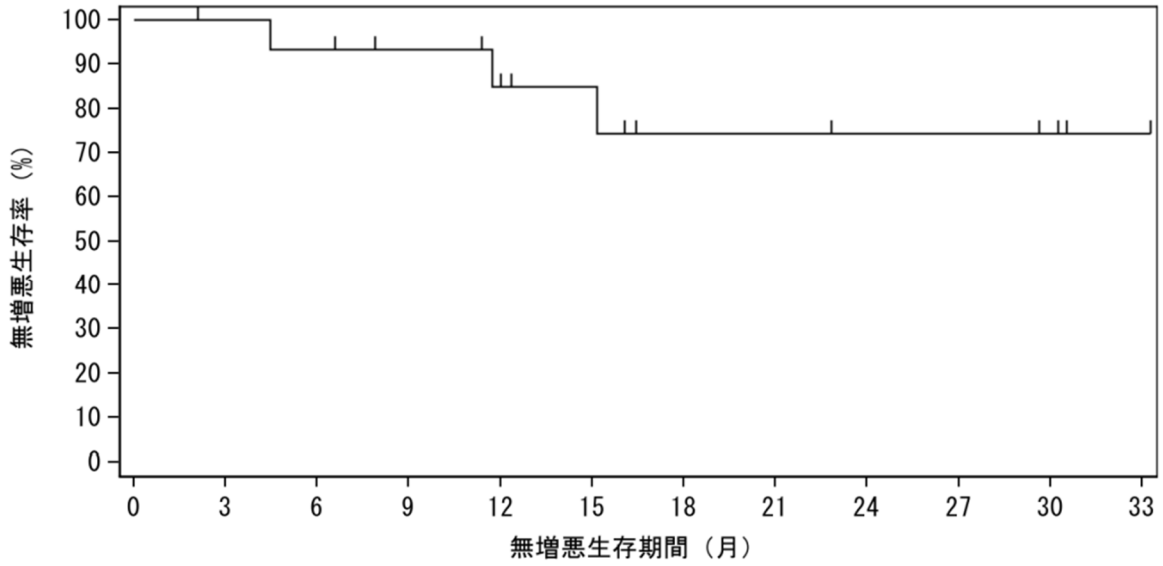
時点（月）	FAS1			FAS2		
	At risk 数	生存割合		At risk 数	生存割合	
		率	95%信頼区間(b)		率	95%信頼区間(b)
6	12	92.3	[56.6, 98.9]	14	93.3	[61.3, 99.0]
12	9	83.1	[47.2, 95.5]	10	84.8	[51.2, 96.0]
18	4	71.2	[33.4, 90.0]	5	74.2	[38.2, 91.2]
24	3	71.2	[33.4, 90.0]	4	74.2	[38.2, 91.2]

出典：SGN-35-OU 試験　治験総括報告書　図 11.4.1.2.4-3 及び図 11.4.1.2.4-4
FAS: full analysis set; PFS: progress free survival; IRF: independent review facility.
(a)　二重対数変換を利用した Brookmeyer and Crowley 法を用いた信頼区間
(b)　Greenwood の公式を用いた信頼区間



出典：SGN-35-OU 試験　治験総括報告書　図 11.4.1.2.4-3
FAS: full analysis set; IRF: independent review facility.

図 2.7.3.2-11　皮膚評価に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（IRF 判定）
（SGN-35-OU 試験、FAS1）



出典：SGN-35-OU 試験　治験総括報告書　図 11.4.1.2.4-4
FAS: full analysis set; IRF: independent review facility.

図 2.7.3.2-12　皮膚評価に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（IRF 判定）（SGN-35-OU 試験、FAS2）

（6）皮膚奏効期間（治験責任医師判定）

FAS1 の皮膚奏効例 9 例における皮膚奏効期間の推定中央値は 13.6 ヵ月（95% CI [4.2, NE]）であった。12 ヵ月及び 24 ヵ月時点の推定皮膚奏効率は、それぞれ 63.5%（95% CI [23.8, 86.6]）及び 47.6%（95% CI [12.3, 76.9]）であった（SGN-35-OU 試験　治験総括報告書　図 11.4.1.2.5-1）。

FAS2 の皮膚奏効例 11 例における皮膚奏効期間の推定中央値は 13.6 ヵ月（95% CI [6.7, NE]）であった。12 ヵ月及び 24 ヵ月時点の推定皮膚奏効率は、それぞれ 54.5%（95% CI [18.4, 80.5]）及び 40.9%（95% CI [10.1, 70.5]）であった（SGN-35-OU 試験　治験総括報告書　図 11.4.1.2.5-2）。

mFAS1 及び mFAS2 の結果も同様であった（SGN-35-OU 試験　治験総括報告書　図 14.2.2.5-1 及び図 14.2.2.5-2）。

（7）皮膚評価に基づく奏効までの期間（治験責任医師判定）

皮膚評価に基づく奏効例（治験責任医師判定）は FAS1 で 9 例、FAS2 で 11 例であった。

これら皮膚評価に基づく奏効例の奏効までの期間（治験責任医師判定）の中央値は FAS1、FAS2 いずれも 1.74 ヵ月（範囲：1.5～4.3 ヵ月）であった。また、FAS1 及び FAS2 の全被験者における皮膚評価に基づく奏効までの期間（治験責任医師判定）の中央値は FAS1、FAS2 いずれも 1.8 ヵ月（FAS1 の 95% CI [1.5, NE]、FAS2 の 95% CI [1.6, NE]）と推定された（SGN-35-OU 試験　治験総括報告書　図 11.4.1.2.6-1 及び図 11.4.1.2.6-2）。

mFAS1 及び mFAS2 の皮膚評価に基づく奏効例及び全被験者の奏効までの期間（治験責任医師判定）も同様であった（SGN-35-OU 試験　治験総括報告書　図 14.2.2.6-1 及び図 14.2.2.6-2）。

（8）皮膚病変の最良効果（治験責任医師判定）

FAS における mSWAT に基づく皮膚病変の最良効果（治験責任医師判定）を表 2.7.3.2-25 に示した。

試験期間中に治験責任医師判定で皮膚病変の CR を達成した被験者は FAS1 で 5 例、FAS2 で 7 例であり、皮膚評価に基づく CR 率（治験責任医師判定）は FAS1 で 38%（95% CI [13.9, 68.4]）、FAS2 で 44%（95% CI [19.8, 70.1]）であった。また、皮膚病変の奏効（CR＋PR）例は FAS1 で 9 例、FAS2 で 11 例であり、皮膚評価に基づく ORR（治験責任医師判定）は FAS1 で 69%（95% CI [38.6, 90.9]）、FAS2 で 69%（95% CI [41.3, 89.0]）であった。

mFAS における mSWAT に基づく皮膚病変の最良効果も同様であった（表 2.7.3.2-26）。

表 2.7.3.2-25　皮膚病変の最良効果（治験責任医師判定）
（SGN-35-OU 試験、FAS）

	FAS1 (N=13)	FAS2 (N=16)
判定 n (%) [95%信頼区間]		
CR	5 (38) [13.9, 68.4]	7 (44) [19.8, 70.1]
PR	4 (31) [9.1, 61.4]	4 (25) [7.3, 52.4]
SD	4 (31) [9.1, 61.4]	5 (31) [11.0, 58.7]
PD	0 (0) [0.0, 24.7]	0 (0) [0.0, 20.6]
再発	0 (0) [0.0, 24.7]	0 (0) [0.0, 20.6]
CR+PR	9 (69) [38.6, 90.9]	11 (69) [41.3, 89.0]
CR+PR+SD	13 (100) [75.3, 100.0]	16 (100) [79.4, 100.0]

出典：SGN-35-OU 試験　治験総括報告書　表 11.4.1.2.7-1 及び表 11.4.1.2.7-2

CR: complete response; FAS: full analysis set; PD: progressive disease; PR: partial response; SD: stable disease.

表 2.7.3.2-26　皮膚病変の最良効果（治験責任医師判定）
（SGN-35-OU 試験、mFAS）

	mFAS1 (N=9)	mFAS2 (N=11)
判定 n (%) [95%信頼区間]		
CR	3 (33) [7.5, 70.1]	4 (36) [10.9, 69.2]
PR	2 (22) [2.8, 60.0]	2 (18) [2.3, 51.8]
SD	4 (44) [13.7, 78.8]	5 (45) [16.7, 76.6]
PD	0 (0) [0.0, 33.6]	0 (0) [0.0, 28.5]
再発	0 (0) [0.0, 33.6]	0 (0) [0.0, 28.5]
CR+PR	5 (56) [21.2, 86.3]	6 (55) [23.4, 83.3]
CR+PR+SD	9 (100) [66.4, 100.0]	11 (100) [71.5, 100.0]

出典：SGN-35-OU 試験　治験総括報告書　表 14.2.2.7-1 及び表 14.2.2.7-2

CR: complete response; mFAS: full analysis set; PD: progressive disease; PR: partial response; SD: stable disease.

（9）ORR1

FAS における ORR1（治験責任医師判定／IRF 判定）を表 2.7.3.2-27 に示した。

治験責任医師判定で 4 週間以上持続する客観的奏効を達成した被験者は FAS1 で 9 例、FAS2 で 11 例であり、ORR1（治験責任医師判定）は FAS1 で 69.2%（95% CI [38.6, 90.9]）、FAS2 で 68.8%（95% CI [41.3, 89.0]）であった。

IRF 判定の ORR1 も同様であった。IRF 判定で 4 週間以上持続する客観的奏効を達成した被験者は FAS1 で 9 例、FAS2 で 10 例であり、ORR1（IRF 判定）は FAS1 で 69.2%（95% CI [38.6, 90.9]）、FAS2 で 62.5%（95% CI [35.4, 84.8]）であった。

mFAS における ORR1（治験責任医師判定／IRF 判定）も同様であった（表 2.7.3.2-28）。

表 2.7.3.2-27　ORR1（治験責任医師判定／IRF 判定）
（SGN-35-OU 試験、FAS）

	FAS1 N=13	FAS2 N=16
治験責任医師判定、GRS		
達成例	9	11
未達成例	4	5
ORR1		
点推定値	69.2	68.8
95%信頼区間	38.6, 90.9	41.3, 89.0
IRF 判定、GRS		
達成例	9	10
未達成例	4	6
ORR1		
点推定値	69.2	62.5
95%信頼区間	38.6, 90.9	35.4, 84.8

出典：SGN-35-OU 試験　治験総括報告書　表 11.4.1.2.8-1

FAS: full analysis set; GRS: global response score; IRF: independent review facility; ORR1: objective response rate lasting at least 4 weeks.

表 2.7.3.2-28　ORR1（治験責任医師判定／IRF 判定）
（SGN-35-OU 試験、mFAS）

	mFAS1 N=9	mFAS2 N=11
治験責任医師判定、GRS		
達成例	5	6
未達成例	4	5
ORR1		
点推定値	55.6	54.5
95%信頼区間	21.2, 86.3	23.4, 83.3
IRF 判定、GRS		
達成例	5	5
未達成例	4	6
ORR1		
点推定値	55.6	45.5
95%信頼区間	21.2, 86.3	16.7, 76.6

出典：SGN-35-OU 試験　治験総括報告書　表 14.2.2.8-1

GRS: global response score; IRF: independent review facility; mFAS: modifyed full analysis set; ORR1: objective response rate lasting at least 4 weeks.

（10）GRS 総合最良効果（IRF 判定）

FAS における GRS に基づく最良効果（IRF 判定）の要約を表 2.7.3.2-29 に示した。

試験期間中に IRF 判定の GRS で CR を達成した被験者は FAS1 で 4 例、FAS2 で 6 例であり、CR 率（IRF 判定）は FAS1 で 31%（95% CI [9.1, 61.4]）、FAS2 で 38%（95% CI [15.2, 64.6]）であった。また、IRF 判定の GRS で奏効（CR＋PR）例は FAS1 で 9 例、FAS2 で 11 例であ

り、ORR（IRF 判定）は FAS1 で 69%（95% CI [38.6, 90.9]）、FAS2 で 69%（95% CI [41.3, 89.0]）であった。

mFAS における CR 率（IRF 判定）及び ORR（IRF 判定）も同様であった（表 2.7.3.2-30）。

表 2.7.3.2-29　GRS 総合最良効果（IRF 判定）（SGN-35-OU 試験、FAS）

	FAS1 （N=13）	FAS2 （N=16）
判定 n (%) [95%信頼区間]		
CR	4 (31) [9.1, 61.4]	6 (38) [15.2, 64.6]
PR	5 (38) [13.9, 68.4]	5 (31) [11.0, 58.7]
SD	4 (31) [9.1, 61.4]	4 (25) [7.3, 52.4]
PD	0 (0) [0.0, 24.7]	1 (6) [0.2, 30.2]
再発	0 (0) [0.0, 24.7]	0 (0) [0.0, 20.6]
CR+PR	9 (69) [38.6, 90.9]	11 (69) [41.3, 89.0]
CR+PR+SD	13 (100) [75.3, 100.0]	15 (94) [69.8, 99.8]

出典：SGN-35-OU 試験　治験総括報告書　表 11.4.1.2.9-1 及び表 11.4.1.2.9-2

CR: complete response; FAS: full analysis set; GRS: global response score; IRF: independent review facility; PD: progressive disease; PR: partial response; SD: stable disease.

表 2.7.3.2-30　GRS 総合最良効果（IRF 判定）（SGN-35-OU 試験、mFAS）

	mFAS1 （N=9）	mFAS2 （N=11）
判定 n (%) [95%信頼区間]		
CR	2 (22) [2.8, 60.0]	3 (27) [6.0, 61.0]
PR	3 (33) [7.5, 70.1]	3 (27) [6.0, 61.0]
SD	4 (44) [13.7, 78.8]	4 36 [10.9, 69.2]
PD	0 (0) [0.0, 33.6]	1 (9) [0.2, 41.3]
再発	0 (0) [0.0, 33.6]	0 (0) [0.0, 28.5]
CR+PR	5 (56) [21.2, 86.3]	6 (55) [23.4, 83.3]
CR+PR+SD	9 (100) [66.4, 100.0]	10 (91) [58.7, 99.8]

出典：SGN-35-OU 試験　治験総括報告書　表 14.2.2.9-1 及び表 14.2.2.9-2

CR: complete response; GRS: global response score; IRF: independent review facility; mFAS: modified full analysis set; PD: progressive disease; PR: partial response; SD: stable disease.

（11）合計 mSWAT（治験責任医師判定）

FAS1 の合計 mSWAT（治験責任医師判定）の中央値は、スクリーニング時 38.200、治験終了時 0.650 であり、96.689%減少した（SGN-35-OU 試験　治験総括報告書　表 11.4.1.2.10-1）。FAS2 の合計 mSWAT（治験責任医師判定）の中央値も同様に、スクリーニング時 27.400、治験終了時 0.625 であり、96.919%減少した（SGN-35-OU 試験　治験総括報告書　表 11.4.1.2.10-2）。

mFAS1 及び mFAS2 の合計 mSWAT（治験責任医師判定）も投与により低下し、治験終了時の合計 mSWAT（治験責任医師判定）はスクリーニング時と比較して 54.110%低下した（SGN-35-OU 試験　治験総括報告書　表 14.2.2.10-1 及び表 14.2.2.10-2）。

2.7.3.2.2.4 その他の評価項目

（1）皮膚評価に基づく ORR4（IRF 判定）

FAS における皮膚評価に基づく ORR4（IRF 判定）を表 2.7.3.2-31 に示した。

皮膚評価に基づく ORR4（IRF 判定）は、副次評価項目である皮膚評価に基づく ORR4（治験責任医師判定）〔2.7.3.2.2.3（2）〕と同様であった。IRF 判定で皮膚評価に基づく 4 ヵ月以上持続する客観的奏効を達成した被験者は FAS1 で 9 例、FAS2 で 10 例であり、皮膚評価に基づく ORR4（IRF 判定）は FAS1 で 69.2%（95% CI [38.6, 90.9]）、FAS2 で 62.5%（95% CI [35.4, 84.8]）であった。

mFAS における皮膚評価に基づく ORR4（IRF 判定）も同様であった（表 2.7.3.2-32）。

表 2.7.3.2-31　皮膚評価に基づく ORR4（IRF 判定）
（SGN-35-OU 試験、FAS）

	FAS1 N=13	FAS2 N=16
皮膚評価に基づく奏効例	9	10
皮膚評価に基づく非奏効例	4	6
皮膚評価に基づく ORR4（%）		
点推定値	69.2	62.5
95%信頼区間	38.6, 90.9	35.4, 84.8

出典：SGN-35-OU 試験　治験総括報告書　表 11.4.1.2.2-1
FAS: full analysis set; IRF: independent review facility; ORR4: objective response rate lasting at least 4 months.

表 2.7.3.2-32　皮膚評価に基づく ORR4（IRF 判定）
（SGN-35-OU 試験、mFAS）

	mFAS1 N=9	mFAS2 N=11
皮膚評価に基づく奏効例	5	5
皮膚評価に基づく非奏効例	4	6
皮膚評価に基づく ORR4（%）		
点推定値	55.6	45.5
95%信頼区間	21.2, 86.3	16.7, 76.6

出典：SGN-35-OU 試験　治験総括報告書　表 14.2.2.2-1
IRF: independent review facility; mFAS: modified full analysis set; ORR4: objective response rate lasting at least 4 months.

（2）皮膚評価に基づく ORR1（治験責任医師判定／IRF 判定）

FAS における皮膚評価に基づく ORR1（治験責任医師判定／IRF 判定）を表 2.7.3.2-33 に示した。

治験責任医師判定で皮膚評価に基づく 4 週間以上持続する客観的奏効を達成した被験者は FAS1 で 9 例、FAS2 で 11 例であり、皮膚評価に基づく ORR1（治験責任医師判定）は FAS1 で 69.2%（95% CI [38.6, 90.9]）、FAS2 で 68.8%（95% CI [41.3, 89.0]）であった。

IRF 判定の皮膚評価に基づく ORR1 も同様であった。IRF 判定で皮膚評価に基づく 4 週間以上持続する客観的奏効を達成した被験者は FAS1 で 9 例、FAS2 で 10 例であり、皮膚評価に基づく ORR1（IRF 判定）は FAS1 で 69.2%（95% CI [38.6, 90.9]）、FAS2 で 62.5%（95% CI [35.4, 84.8]）であった。

mFAS における皮膚評価に基づく ORR1（治験責任医師判定／IRF 判定）も同様であった（表 2.7.3.2-34）。

表 2.7.3.2-33　皮膚評価に基づく ORR1（治験責任医師判定／IRF 判定）（SGN-35-OU 試験、FAS）

	FAS1 N=13	FAS2 N=16
治験責任医師判定、mSWAT		
達成例	9	11
未達成例	4	5
ORR1		
点推定値	69.2	68.8
95%信頼区間	38.6, 90.9	41.3, 89.0
IRF 判定、mSWAT		
達成例	9	10
未達成例	4	6
ORR1		
点推定値	69.2	62.5
95%信頼区間	38.6, 90.9	35.4, 84.8

出典：SGN-35-OU 試験　治験総括報告書　表 11.4.1.2.8-2

FAS: full analysis set; IRF: independent review facility; mSWAT: modified severity-weighted assessment tool; ORR1: objective response rate lasting at least 4 weeks.

表 2.7.3.2-34　皮膚評価に基づく ORR1（治験責任医師判定／IRF 判定）（SGN-35-OU 試験、mFAS）

	mFAS1 N=9	mFAS2 N=11
実施医療機関の医師による判定、mSWAT		
達成例	5	6
未達成例	4	5
ORR1		
点推定値	55.6	54.5
95%信頼区間	21.2, 86.3	23.4, 83.3
IRF 判定、mSWAT		
達成例	5	5
未達成例	4	6
ORR1		
点推定値	55.6	45.5
95%信頼区間	21.2, 86.3	16.7, 76.6

出典：SGN-35-OU 試験　治験総括報告書　表 14.2.2.8-2

IRF: independent review facility; mFAS: modified full analysis set; mSWAT: modified severity-weighted assessment tool; ORR1: objective response rate lasting at least 4weeks.

（3）DLQI

例数が少なくばらつきはあるものの、投与期間中、DLQI スコアは一貫してベースライン値より低下していた（SGN-35-OU 試験　治験総括報告書　図 14.2.3.1-1 及び図 14.2.3.1-2）。ベースライン時（サイクル 1）の DLQI スコアの平均値（標準偏差）は FAS1 で 8.7（8.54）、FAS2 で 7.6（8.13）、EOT／早期中止時の DLQI スコアの平均値は FAS1 で 3.4（3.40）、FAS2 で 3.1（3.38）であり、ベースライン時から EOT／早期中止時の DLQI スコアの変化量の平均値は FAS1 で−4.4（4.75）、FAS2 で−4.1（4.61）であった。また、後観察期最終来院時の DLQI スコアの平均値は FAS1 で 6.3（7.55）、FAS2 で 4.9（6.94）であり、ベースライン時から後観察期最終来院時の DLQI スコアの変化量の平均値は FAS1 で−3.8（8.04）、FAS2 で−2.9（7.02）あった（SGN-35-OU 試験　治験総括報告書　表 11.4.1.3.1-1 及び表 11.4.1.3.1-2）。

mFAS における DLQI スコアの変化も同様の傾向がみられた（SGN-35-OU 試験　治験総括報告書　表 14.2.3.1-1 及び表 14.2.3.1-2）。

DLQI スコアと有効性の指標〔ORR4、ORR1、%体表面積（BSA）及び mSWAT〕又は安全性指標（有害事象の重症度）との関連性の検討結果を治験総括報告書に示した（SGN-35-OU 試験　治験総括報告書　11.4.1.3.1 及び 12.5.6）。

このほかに、その他の有効性評価項目として%BSA 並びに血液病変、リンパ節病変及び内臓病変の効果判定結果を治験総括報告書に要約した（SGN-35-OU 試験　治験総括報告書　11.4.1.2.11、11.4.1.2.12、11.4.1.2.13 及び 11.4.1.2.14）。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

C25001 試験及び SGN-35-OU 試験の被験者背景を、それぞれ 2.7.3.2.1.1 及び 2.7.3.2.2.1 に示した。対象被験者は C25001 試験では MF 及び pcALCL であったが、SGN-35-OU 試験のコホート 2 ではその他の CTCL の病型も登録可能であった。

両試験ともに CD30 陽性の CTCL 患者を対象とした。CD30 陽性の判断は、C25001 試験では中央検査機関による確認及び病理学的評価に基づき組織学的な CD30 陽性を確認したが、SGN-35-OU 試験では施設病理判定で CD30 陽性を確認して試験に組み入れた。その後、中央検査機関で再度 CD30 陽性を評価し、中央検査機関で CD30 陽性であった被験者のみの有効性を mFAS1 及び mFAS2 として評価した。

いずれの試験の試験対象集団も、概して全身療法を必要とする CD30 陽性 CTCL 患者の集団を代表するものであった。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

本申請では有効性の併合解析は行わなかった。

主要評価項目及びいくつかの評価項目について、両試験の結果を以下に簡潔に記載する。C25001 試験及び SGN-35-OU 試験の有効性評価項目の結果の詳細は、それぞれ 2.7.3.2.1 及び 2.7.3.2.2 に示した。

2.7.3.3.2.1 ORR4（IRF 判定）

いずれの試験も有効性の主要評価項目は ORR4（IRF 判定）であった。

最終解析時点の C25001 試験の ORR4（IRF 判定）は、本剤群で 56.3%、治験責任医師が選択した化学療法群で 12.5%、投与群間差は 43.8%であり、投与群間に統計学的に有意な差がみられた（p<0.001、CMH 検定）。本剤による ORR4 の統計学的に有意な改善は、検討した全ての解析対象集団で一貫していた。また、ORR4 の OPDREC を用いた感度分析及び部分集団解析の結果からも一貫して本剤のベネフィットが示された（2.7.3.2.1.2）。

SGN-35-OU 試験の ORR4（IRF 判定）は、主解析である FAS1 で 69.2%、FAS2 で 62.5%であり、いずれにおいても Exact 二項検定（片側）の結果、帰無仮説 12%に対して統計学的に有意な差が示された（いずれも p<0.0001）。副解析である mFAS1 及び mFAS2 の結果並びに探索的解析である部分集団解析の結果も、同様に一貫していた（2.7.3.2.2.2）。

2.7.3.3.2.2 CR 率（IRF 判定）

C25001 試験では重要な副次評価項目として CR 率（IRF 判定）を評価した。C25001 試験の最終解析時点の CR 率は、本剤群で 15.6%、治験責任医師が選択した化学療法群で 1.6%、リスク差は 14.1%であり、投与群間に統計学的に有意な差がみられた（調整後 p=0.0046）〔2.7.3.2.1.3（1）〕。

SGN-35-OU 試験では、副次評価項目として CR 率（IRF 判定）を評価した。CR 率（IRF 判定）は FAS1 で 31%、FAS2 で 38%であった〔2.7.3.2.2.3（10）〕。

2.7.3.3.2.3 PFS（IRF 判定）

C25001 試験では重要な副次評価項目として PFS（IRF 判定）を評価した。最終評価時点で PFS（IRF 判定）中央値は本剤群で 16.7 ヵ月、治験責任医師が選択した化学療法群で 3.5 ヵ月、ハザード比は 0.270 であり、投与群間に統計学的に有意な差がみられた（調整後 p<0.001）。PFS（IRF 判定）の感度解析及び部分集団解析の結果からも一貫して本剤のベネフィットが示された〔2.7.3.2.1.3（2）〕。

SGN-35-OU 試験では、副次評価項目として PFS（IRF 判定）を評価した。FAS1 及び FAS2 の PFS（IRF 判定）の中央値は推定できなかった〔2.7.3.2.2.3（4）〕。

2.7.3.3.2.4 ORR（IRF 判定）

C25001 試験ではその他の評価項目として ORR（IRF 判定）を評価した。

最終解析時点で ITT 解析対象集団における ORR は、本剤群で 67.2%、治験責任医師が選択した化学療法群で 20.3%、リスク差は 46.9%であり本剤群で治験責任医師が選択した化学療法群と比較して高かった〔2.7.3.2.1.5（2）〕。

SGN-35-OU 試験では、副次評価項目として ORR（IRF 判定）を評価した。FAS1 及び FAS2 の ORR（IRF 判定）は 69%であった〔2.7.3.2.2.3（10）〕。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 ORR4 の部分集団解析

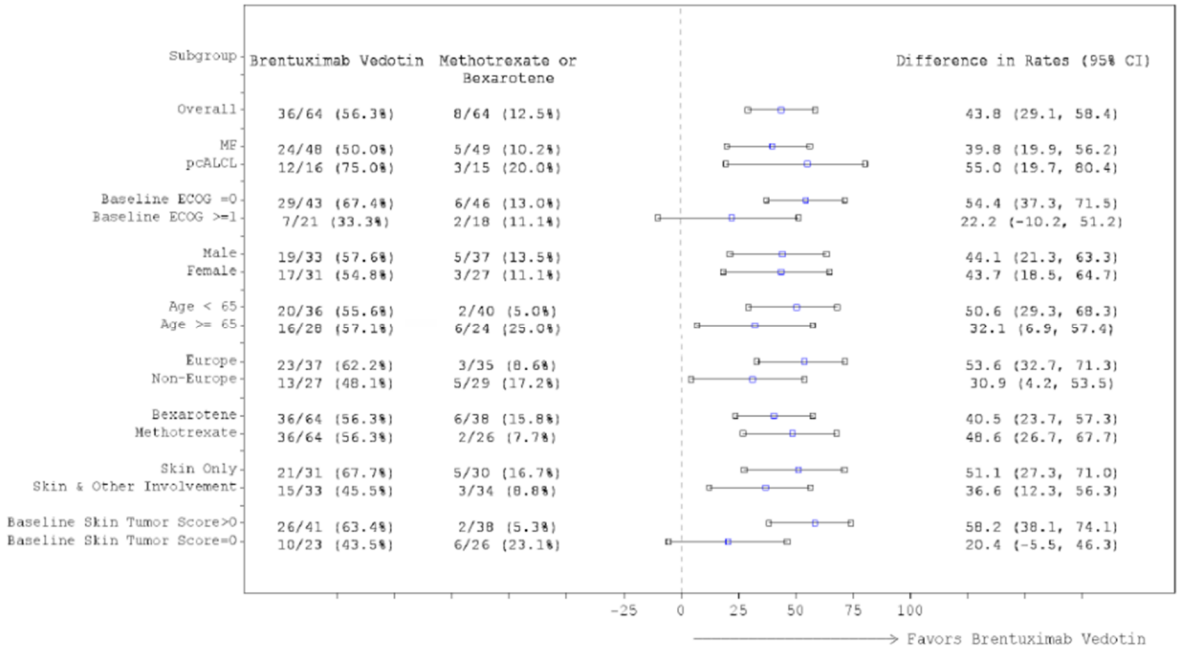
（1）C25001 試験

ORR4（IRF 判定）の部分集団フォレストプロットを図 2.7.3.3-1 に示した。

ORR4（IRF 判定）の部分集団解析では、非層別化 Cochran-Mantel-Haenszel 検定手順を用いた。部分集団解析では統計的有意差を検出する検出力はなく、p 値は記述的な目的で表示した（C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.2A～Table 14.3.1.2I）。10 例以上の被験者がいた部分集団をフォレストプロットで表示した。人種別の ORR4（IRF 判定）も検討したが（C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.2F）、本剤群の非白人被験者が 10 例未満であったため、フォレストプロットには含めなかった。

ベースライン時の診断疾患、ECOG performance status、性別、年齢、地域、対照薬、皮膚以外の病変の有無及び皮膚腫瘤スコアの各部分集団の ORR4（IRF 判定）を評価した結果、全ての部分集団の ORR4（IRF 判定）の CI が全体集団の CI と大きく重なっており、本剤群の一貫したベネフィットが示された。各部分集団の症例数が少なくかつ多数の部分集団について検討しているため、一部の部分集団では偶然に effect size がわずかに低い又は高いこと

が予想される。実際、ECOG performance status が 1 以上の部分集団及びベースライン時の皮膚腫瘤スコアが 0 の部分集団で CI が 0 をまたいでいた。しかし、これら 2 つの CI の幅は広く、全体集団の CI と半分以上重なっていたことから、一貫性の可能性が示唆された。部分集団間の相関を検討したところ（2.7.3.7　Table ADT14.3.1.6）、これら 2 つの部分集団間に統計学的に有意な関連は認められなかった。全ての要因（症例数が少ない、effect size がやや小さい、CI の幅が広い、部分集団数が多い）を考慮すると、治療効果は全ての部分集団で一貫していると考えられた。



出典：C25001 試験　治験総括報告書　Figure 14.3.2.2
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; MF: mycosis fungoides; IRF: independent review facility; ITT: intent-to-treat; ORR4: objective response rate lasting at least 4 months; pcALCL: primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma.
For each treatment group, the number and percentage of subjects with ORR4 are presented.

図 2.7.3.3-1　ORR4（IRF 判定）の部分集団フォレストプロット
（C25001 試験、ITT 解析対象集団、最終解析時点）

1）性別

男性被験者及び女性被験者の各投与群の ORR4（IRF 判定）は、本剤群でそれぞれ 57.6%及び 54.8%、治験責任医師が選択した化学療法群でそれぞれ 13.5%及び 11.1%であり、性別間で同様であった。したがって、本剤の有効性の性差は小さく臨床的に意義がないと考えられ、男性被験者及び女性被験者のいずれにも本剤の顕著な効果が観察された。

2）年齢

65 歳未満及び 65 歳以上の被験者の各投与群の ORR4（IRF 判定）は、本剤群でそれぞれ 55.6%及び 57.1%、治験責任医師が選択した化学療法群でそれぞれ 5.0%及び 25.0%であった。また、ITT 解析対象集団（128 例）のうち約半数（66 例）が 60 歳以上であり、65 歳以上は

52 例、70 歳以上は 28 例、75 歳以上は 13 例であった。これらの高齢者の全てのカテゴリで、ORR4（IRF 判定）は治験責任医師が選択した化学療法群よりも本剤群で高かった（表 2.7.3.3-1）。

表 2.7.3.3-1　高齢者の年齢別の ORR4（IRF 判定）
（C25001 試験、ITT 解析対象集団、最終解析時点）

	Brentuximab Vedotin N=64			Methotrexate or Bexarotene N=64			
	ORR4	n	%	ORR4	n	%	Risk Difference (95 % CI)
≥ 60	20	35	57.1	6	31	19.4	37.8 (16.3, 59.3)
≥ 65	16	28	57.1	6	24	25.0	32.1 (6.9, 57.4)
≥ 70	8	16	50.0	2	12	16.7	33.3 (-5.2, 65.2)
≥ 75	4	9	44.4	1	4	25.0	19.4 (-41.8, 70.3)

出典：2.7.3.7　Table ADT14.3.1.5
CI: confidence interval; IRT: independent review facility; ITT: intent-to-treat; ORR4: objective response rate lasting at least 4 months. Confidence intervals for categorical data with numerators or the differences between numerators and denominators less than or equal to five are from the exact method, otherwise from the normal approximation.

3）ベースライン時の診断疾患

MF 被験者及び pcALCL 被験者の各投与群の ORR4（IRF 判定）は、本剤群でそれぞれ 50.0%及び 75.0%、治験責任医師が選択した化学療法群でそれぞれ 10.2%及び 20.0%であり、いずれの投与群でも pcALCL の ORR4 が高かった。

本剤群の MF 被験者及び pcALCL 被験者の ORR4（IRF 判定）は治験責任医師が選択した化学療法群の MF 被験者及び pcALCL 被験者と比較して高く、投与群間の差は MF 被験者で 39.8%、pcALCL 被験者で 55.0%であった（2.7.3.2.1.2、表 2.7.3.2-4）。

4）皮膚以外の病変の有無

皮膚病変のみを有する被験者及び皮膚病変に加えてその他の病変を有する被験者の各投与群の ORR4（IRF 判定）は、本剤群でそれぞれ 67.7%及び 45.5%、治験責任医師が選択した化学療法群でそれぞれ 16.7%及び 8.8%であり、皮膚病変のみを有する被験者では、皮膚病変に加えてその他の病変を有する被験者と比較して、いずれの投与群でも ORR4（IRF 判定）が高かった。皮膚病変のみを有する被験者及び皮膚病変に加えてその他の病変を有する被験者のいずれも、ORR4（IRF 判定）は本剤群で治験責任医師が選択した化学療法群と比較して高かった。

5）ベースライン時の CD30 発現

CD30 発現平均値及び ORR4（IRF 判定）のロジスティック回帰分析では、CD30 発現と治療効果の間に有意な相互作用は認められなかった（2.7.3.7　Table 14.3.1.15.1A）。

6）ADA 発現の有無及び抗体価

C25001 試験における本剤群の ADA 発現状況を 2.7.2.2.1.2 に示した。

本剤は ADA の産生を引き起こし有効性が低下する可能性があることから、安全性解析対象集団のうち免疫原性評価可能な被験者を対象に、ADA 発現状況（ADA 陰性、一次的 ADA 陽性及び持続的 ADA 陽性）別に ORR4 の達成を検討した。

安全性解析対象集団の免疫原性評価可能な被験者 60 例のうち、持続的 ADA 陽性被験者は 12 例（20%）と少なかった（C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.2.1.6）。ベースライン後の ADA 発現状況別の ORR4（IRF 判定）は、ADA 陰性被験者で 53.1%（17/32 例、95% CI [35.8, 70.4]）、一時的 ADA 陽性被験者で 56.3%（9/16 例、95% CI [31.9, 80.6]）、持続的 ADA 陽性被験者で 83.3%（10/12 例、95% CI [51.6, 97.9]）であった（C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.3A）。

したがって、ADA 発現状況は ORR4（IRF 判定）に影響しないと考えられた。

ADA 発現状況に加えて、安全性解析対象集団の免疫原性評価可能な ADA 陽性被験者の ADA 抗体価を検討した。安全性解析対象集団の免疫原性評価可能 60 例のうち、大半（32 例）が ADA 陰性であった（C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.2.1.6）。ADA 陽性被験者（28 例）のうち、23 例（82.1%）で低抗体価（ベースライン後に確認された全ての陽性時点の抗体価が 25 以下）、5 例（17.9%）で高抗体価（ベースライン後に確認された陽性時点の抗体価が 25 超）であった（C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.3B）。

ADA 陽性被験者の ORR4（IRF 判定）は、低抗体価の被験者で 69.6%（95% CI [50.8, 88.4]）、高抗体価の被験者で 60.0%（95% CI [14.7, 94.7]）であった。また、疾患診断（MF 及び pcALCL）別の検討でも、低抗体価の被験者と高抗体価の被験者の ORR4（IRF 判定）は同程度であった。このように、ORR4（IRF 判定）は ADA 抗体価の高低にかかわらず同程度であり、意味のある違いはないと考えられた（C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.3B）。

（2）SGN-35-OU 試験

FAS における ORR4（IRF 判定）の部分集団解析を表 2.7.3.3-2 に示した。

ORR4（IRF 判定）の探索的解析として、性別（男性、女性）、年齢（64 歳以下、65 歳以上）、診断疾患（MF、pcALCL、その他）、ECOG performance status（0 又は 1、2）、スクリーニング時の合計 mSWAT スコア（中央値未満、中央値以上）、病期（II B、III A、IV A2）で層別化した部分集団解析を実施した。

いずれも部分集団の被験者数が少ないため厳密な評価は困難であるが、FAS1 の 2 例以上の部分集団ではいずれも ORR4 の点推定値は 50%以上であり、部分集団ごとの ORR4 に基づく有効性に大きな違いはないと考えられた。FAS2 では MF 及び pcALCL 以外の病型の被験者 3 例が含まれたが、そのうち 1 例では MF 及び pcALCL 被験者と同様に ORR4 が認められた。2 例以上の部分集団でも、ORR4 の点推定値は 65 歳以上の部分集団を除いて 50%以上であり、FAS1 と同様であった。

表 2.7.3.3-2　ORR4（IRF 判定）の部分集団解析（SGN-35-OU 試験、FAS）

解析対象部分集団		FAS1			FAS2		
		N	点推定値 (%)	95%信頼区間 (%)	N	点推定値 (%)	95%信頼区間 (%)
性別	男性	8	6 (75.0)	34.9, 96.8	10	6 (60.0)	26.2, 87.8
	女性	5	3 (60.0)	14.7, 94.7	6	4 (66.7)	22.3, 95.7
年齢	64 歳以下	11	8 (72.2)	39.0, 94.0	13	9 (69.2)	38.6, 90.9
	65 歳以上	2	1 (50.0)	1.3, 98.7	3	1 (33.3)	0.8, 90.6
原疾患	MF	8	4 (50.0)	15.7, 84.3	8	4 (50.0)	15.7, 84.3
	pcALCL	5	5 (100.0)	47.8, 100.0	5	5 (100.0)	47.8, 100.0
	その他	0	-	-	3	1 (33.3)	0.8, 90.6
ECOG performance status	0 又は 1	11	7 (63.6)	30.8, 89.1	14	8 (57.1)	28.9, 82.3
	2	2	2 (100.0)	15.8, 100.0	2	2 (100.0)	15.8, 100.0
スクリーニング時の合計 mSWAT スコア	中央値未満	5	4 (80.0)	28.4, 99.5	8	5 (62.5)	24.5, 91.5
	中央値以上	8	5 (62.5)	24.5, 91.5	8	5 (62.5)	24.5, 91.5
病期分類（MF 被験者）	II B	6	3 (50.0)	11.8, 88.2	6	3 (50.0)	11.8, 88.2
	III A	1	0 (0.0)	0.0, 97.5	1	0 (0.0)	0.0, 97.5
	IV A2	1	1 (100.0)	2.5, 100.0	1	1 (100.0)	2.5, 100.0

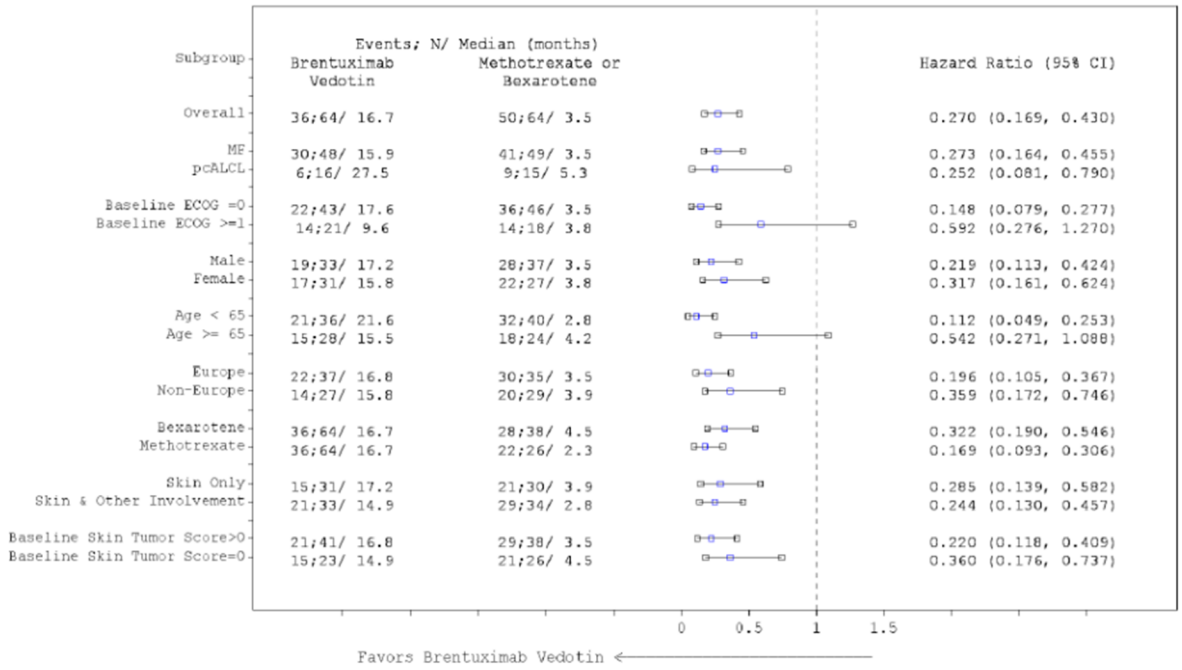
出典 SGN-35-OU 試験　治験総括報告書　表 11.4.2.8.1-1

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FAS: full analysis set; IRF: independent review facility; MF: mycosis fungoides; mSWAT: modified severity weighted assessment tool; ORR4: objective response rate lasting at least 4 months; pcALCL: primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma.

71

2.7.3.3.3.2 PFS の部分集団解析（C25001 試験）

PFS（IRF 判定）の部分集団フォレストプロットを図 2.7.3.3-2 に示した。全ての部分集団で一貫して本剤投与によるベネフィットが観察された。



出典：C25001 試験　治験総括報告書　Figure 14.3.2.3

CI: confidence interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; MF: mycosis fungoides; IRF: independent review facility; ITT: intent-to-treat; pcALCL: primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma; PFS: progression-free survival.

図 2.7.3.3-2　PFS（IRF 判定）の部分集団フォレストプロット
（C25001 試験、ITT 解析対象集団、最終解析時点）

PFS（IRF 判定）の部分集団解析では、ORR4（IRF 判定）の部分集団解析（図 2.7.3.3-1）と同様に全ての部分集団で本剤投与による一貫したベネフィット（ORR4 の差が 0 を超える又は PFS のハザード比が 1 未満）が示された。これら 2 つの解析の傾向は概して同様であり、ORR4 で特定の部分集団の点推定値が他方の部分集団よりもわずかに悪い場合、PFS でも同様の傾向が観察された。

しかし、年齢及びベースライン時の皮膚腫瘤スコアの部分集団では、ORR4 及び PFS の治療効果にわずかな違いがみられた。65 歳以上の部分集団の ORR4 推定値の CI 下限は 0 を下回らないが、PFS のハザード比推定値の CI 上限は 1 を越えていた。ベースラインの腫瘍スコアでは逆の傾向が認められた。これらの違いの原因として以下が考えられた。

- 本検討では、いずれの部分集団においても有意差を検出するための検出力がなかったため、全てのサブグループ解析で症例数が不十分であった。したがって、認められたわずかな違いは、データの偶発的なばらつきに起因する可能性がある。
- PFS は time-to-event 評価項目であり、差を検出する検出力は患者数ではなく PFS イベント数に依存するため、PFS の有効症例数は更に少なかった。
- ORR4 と PFS は相関しているが、これらの評価の仕方（疾患負荷の観点）がわずかに異なる。ORR4 は、最初の奏効が最後の奏効まで 4 ヵ月を超える場合に yes とする二値評

価であり、奏効の持続期間は反映されない。一方、PFS はランダム化から PD までの期間を評価している。

2.7.3.3.3.3 日本人 CTCL 患者における本剤の有効性

SGN-35-OU 試験では、日本人 CTCL 患者を対象に本剤 1.8 mg/kg を 3 週に 1 回、最大 16 サイクル投与した。SGN-35-OU 試験の FAS1 でみられた有効性の結果は、海外第 3 相国際共同治験である C25001 試験で外国人 CTCL 患者に本剤 1.8 mg/kg を 3 週に 1 回、最大 16 サイクル投与したときの結果と同様であった（2.7.3.3.2）。

C25001 試験（外国人 CTCL 患者）及び SGN-35-OU 試験（日本人 CTCL 患者）において本剤 1.8 mg/kg を 3 週に 1 回、最大 16 サイクル投与したときの有効性結果の詳細は、それぞれ 2.7.3.2.1 及び 2.7.3.2.2 に示した。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

C25001 試験及び SGN-35-OU 試験の結果を踏まえ、再発又は難治性の CD30 陽性の CTCL 患者には、本剤 1.8 mg/kg を 3 週に 1 回点滴静注することを推奨する。

以下にその背景及び根拠を記載する。

2.7.3.4.1 CD30 陽性 CTCL 成人患者に対する本剤の投与

C25001 試験では、頑健な有効性、薬物動態（母集団薬物動態解析を含む）及び安全性解析結果に基づき承認された CD30 陽性の再発又は難治性 HL 又は sALCL 患者に対する承認用量と同一の用法・用量である本剤 1.8 mg/kg の 3 週間に 1 回投与を最大 16 サイクル投与したときの有効性及び安全性を評価した。ITT 解析対象集団において、最終解析時点の ORR4（IRF 判定）は、本剤群で 56.3%、治験責任医師が選択した化学療法群で 12.5%、投与群間差は 43.8%（95% CI [29.1, 58.4]）であり、ベースライン時の診断疾患（MF 又は pcALCL）を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定の結果、投与群間に統計学的に有意な差がみられた（p<0.001）（2.7.3.2.1.2）。その他の有効性の結果は一貫して良好であり（2.7.3）、安全性の結果は既知の安全性プロファイルと同様であった（2.7.4）。米国及び欧州では、C25001 試験の結果を踏まえて CTCL の適応の承認を取得しており、その承認用法・用量は本剤 1.8 mg/kg の 3 週間に 1 回投与である。

2.7.3.4.2 曝露－反応解析

曝露—有効性解析として、抗体薬物複合体（ADC）の曝露量（AUC/Time）と C25001 試験の有効性評価項目である ORR4（IRF 判定）及び PFS（IRF 判定）との関連を検討した。その結果、ADC の曝露量（AUC/Time）と ORR4（IRF 判定）又は PFS（IRF 判定）との間には統計学的に有意な相関は認められなかった。したがって、C25001 試験における本剤の曝露量範囲で十分な治療効果が達成されたことを裏付けるものと考えられた（2.7.2.3.2）。

2.7.3.4.3 日本人 CTCL 患者への本剤の投与

日本人 CD30 陽性 CTCL 患者に対する本剤の有効性は、国内第 2 相医師主導治験である SGN-35-OU 試験で検討された。

SGN-35-OU 試験では、日本人 CD30 陽性 CTCL（MF、pcALCL 及びその他の CTCL）患者に本剤 1.8 mg/kg を 3 週に 1 回、最大 16 サイクル投与した。主要評価項目である ORR4（IRF 判定）は、FAS1（コホート 1）で 69.2%、FAS2（コホート 1 及びコホート 2）で 62.5%であり、いずれにおいても Exact 二項検定（片側）の結果、帰無仮説 12%に対して統計学的に有意な差がみられた（2.7.3.2.2.2）。副解析である mFAS（FAS から CD30 の中央病理判定で陰性と判定された被験者を除いた集団）の ORR4（IRF 判定）の結果も同様であり、結果の安定性が確認された（2.7.3.2.2.2）。また、PFS（IRF 判定）、ORR1、皮膚評価に基づく PFS や奏効期間などの副次評価項目でも一貫して本剤の有効性が示唆された（2.7.3.2.2.3）。

また、SGN-35-OU 試験で日本人 CD30 陽性 CTCL 患者に本剤を投与したとき、本剤は忍容可能かつ管理可能な安全性プロファイルを示した。新たな安全性シグナルは認められず。本剤投与の安全性は一般に既存の添付文書の内容及び既知の安全性プロファイルと整合していた（2.7.4.5.1.3）。

SGN-35-OU 試験の主要評価項目である ORR4（IRF 判定）は、同じく ORR4（IRF 判定）を主要評価項目として評価した海外第 3 相国際共同治験である C25001 試験における本剤の ORR4（IRF 判定）（56.3%）と同程度であり、他の有効性評価項目の結果も同様であった（2.7.3.3.2）。また、SGN-35-OU 試験の登録例数が少ないため正確な比較は困難であるが、両試験間の有害事象の発現頻度、発現事象及び重症度に大きな違いはなく、日本人で特徴的な安全性シグナルは認められなかった。このことから、外国人 CTCL 患者を対象とした C25001 試験で検証された本剤の有効性の結果は日本人 CTCL 患者に外挿可能であると判断した。

以上から、本剤 1.8 mg/kg の 3 週間に 1 回投与を日本人の再発又は難治性の CD30 陽性の CTCL 患者に対する推奨用法・用量とした。

2.7.3.4.4 用量調節の必要性

C25001 試験の ORR4（IRF 判定）及び PFS（IRF 判定）の部分集団解析の結果、人種、年齢及びベースラインの診断疾患を含む検討した部分集団のほとんどで本剤の一貫したベネフィットが示された〔2.7.3.3.3.1（1）、2.7.3.3.3.2〕。

SGN-35-OU 試験の ORR4（IRF 判定）の部分集団解析の結果、いずれも部分集団の被験者数が少ないものの、部分集団ごとの ORR4 に基づく有効性に大きな違いはないと考えられ、本剤のベネフィットが示された〔2.7.3.3.3.1（2）〕。

FAS1（コホート 1）及び FAS2（コホート 1 及びコホート 2）の有効性の結果は同様であった。コホート 2 にはリンパ腫様丘疹症 2 例及び原発性皮膚 γδT 細胞リンパ腫 1 例が登録され、このうち 2 例は GRS 総合最良効果で CR を達成し、1 例では奏効が 4 ヵ月以上持続した〔2.7.3.2.2.2 及び 2.7.3.2.2.3（10）〕。このように、例数は少ないものの MF 及び pcALCL 以外の病型の CTCL 被験者でも本剤投与による奏効が確認された。

母集団薬物動態解析で年齢、性別及び人種の影響を検討した結果、最終モデルでは有意な共変量とはみなされなかった（2.7.2.3.1）。また、診断疾患別の検討では pcALCL は ADC の AUC の共変量であったが、その影響は大きなものではなく、ADC の全身曝露に対して臨床的に意味のある変動を及ぼさないと考えた〔2.7.2.3.1.1（1）〕。

以上から、年齢、性別、人種及び CTCL の病型などによる本剤の用量調節は不要と考えられた。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

本剤の再発又は難治性の CTCL 患者に対する有効性は、申請用法・用量の範囲内（最大 16 サイクル投与）で持続した。C25001 試験の本剤群における PFS（IRF 判定）の中央値は 16.7 ヵ月であり、12 ヵ月及び 24 ヵ月時点の推定無増悪生存率は、それぞれ 67.5%及び 33.0%であった。PFS（IRF 判定）の本剤群と治験責任医師が選択した化学療法群の Kaplan-Meier 曲線は約 1.5 ヵ月時点から明らかに分離しており、その分離は持続した〔2.7.3.2.1.3（2）〕。また、奏効した被験者の奏効期間の中央値は 15.1 ヵ月、皮膚奏効期間の中央値は 20.6 ヵ月であった〔2.7.3.2.1.4（1）及び 2.7.3.2.1.4（2）〕。被験者が記入する Skindex-29（症状ドメイン）スコアは、本剤群では治験責任医師が選択した化学療法群と比較してベースラインから大きく低下し、サイクル 2 から EOT まで低下が持続していた〔2.7.3.2.1.3（3）〕。このように、最大 16 サイクル投与の期間中、有効性に大きな変化はなく、耐薬性への影響は認められなかった。

本剤の継続的な投与と、効果の持続や減弱との関連性を示唆する知見は得られていない。また、ADA 又は中和抗体陽性による ADC の薬物動態、本剤の有効性及び安全性への影響は認められなかった（2.7.2.4.1）。

2.7.3.6 参考文献

[1] Zackheim HS, Kashani-Sabet M, McMillan A. Low-dose methotrexate to treat mycosis fungoides: a retrospective study in 69 patients. J Am Acad Dermatol 2003;49(5):873-8.

[2] Vonderheid EC, Sajjadian A, Kadin ME. Methotrexate is effective therapy for lymphomatoid papulosis and other primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders. J Am Acad Dermatol 1996;34(3):470-81.

[3] Duvic M, Hymes K, Heald P, Breneman D, Martin AG, Myskowski P, et al. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. J Clin Oncol 2001;19(9):2456-71.

[4] Duvic M, Martin AG, Kim Y, Olsen E, Wood GS, Crowley CA, et al. Phase 2 and 3 Clinical Trial of Oral Bexarotene (Targretin Capsules) for the Treatment of Refractory or Persistent Early-Stage Cutaneous T-Cell Lymphoma. Arch Dermatol 2001;137(5):581-93.

[5] Quaglino P, Maule M, Prince HM, Porcu P, Horwitz S, Duvic M, et al. Global Patterns of Care in Advanced Stage Mycosis Fungoides/Sezary Syndrome: A Multicenter Retrospective Follow-Up Study From the Cutaneous Lymphoma International Consortium. Annals Oncol 2017;28(10): 2517-25.

[6] Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, Prince HM, Lessin SR, et al. Clinical End Points and Response Criteria in Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome: A Consensus Statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. J Clin Oncol 2011;29(18):2598-607.

[7] Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH, Cozzio A, Ortiz-Romero PL, Bagot M, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), International Society of Cutaneous Lymphoma (ISCL) and United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC) consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. Blood 2011;118(15):4024-35.

[8] Whittaker SJ, Demierre MF, Kim EJ, Rook AH, Lerner A, Duvic M, et al. Final results from a multicenter, international, pivotal study of romidepsin in refractory cutaneous T-cell ymphoma. J Clin Oncol 2010;28(29):4485-91.

[9] Holm S. A simple sequentially rejective multiple test procedure. Scand J Statist 1979;6:65-70.

[10] Appendix 1 to the guidelines on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Methodological considerations for the using progression-free survival (PFS) or disease free survival (DFS) in confirmatory trials. European Medicines Agency. [legal effective date 1 July 2013; cited 2022 Sep 28].（添付なし）
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using_en.pdf

[11] Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) and Center for Drug Evaluation and Research (CDER). [updated 2007 May; cited 2022 Sep 28].（添付なし）
https://scimega.com/downloads/industry-reports/2007-05-Clinical-Trial-Endpoints-for-the-Approval-of-Cancer-Drugs-and-Biologics.pdf

[12] Yan X, Su X G. Stratified Wilson and Newcombe Confidence Intervals for Multiple Binomial Proportions. Stat. Biopharm. Res. 2010;2(3):329-35.

[13] 佐々木 英麿、舟尾 暢男．Mantel-Haenszel 法により調整したリスク差の信頼区間に関する一考察．2017 年 SAS ユーザー総会．

[14] Both H, Essink-Bot ML, Busschbach J, Nijsten T. Critical Review of Generic and Dermatology-Specific Health-Related Quality of Life Instruments. J Invest Dermatol 2007;127(12):2726-39.

2.7.3.7 付録

LIST OF APPENDIX FIGURES

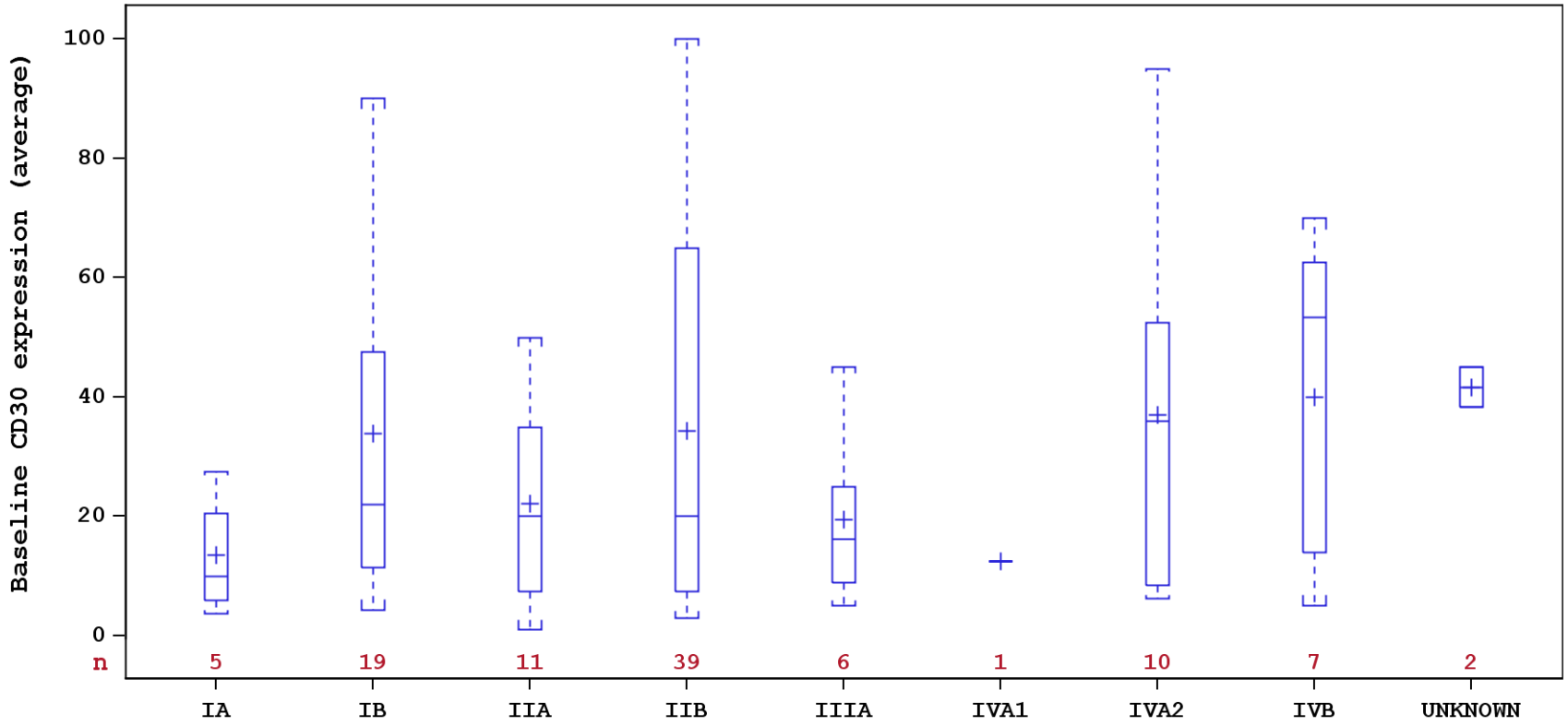
Figure 14.2.2.11A Boxplot of Baseline CD30 expression (averagea) by Overall Staging (MF pts in all enrolled population) 1
Figure 14.2.2.11B Boxplot of Baseline CD30 expression (min) by Overall Staging (MF pts in all enrolled population) 2
Figure 14.2.2.11C Boxplot of Baseline CD30 expression (max) by Overall Staging (MF pts in all enrolled population) 3
Figure ADF14.3.2.4A Kaplan-Meier Plot of Progression Free Survival (PFS) per IRF by Age (<65 vs. >=65) (ITT Population) 4
Figure ADF14.3.2.4B Kaplan-Meier Plot of Progression Free Survival (PFS) per IRF by Baseline Skin Tumor Score (ITT Population) 5

LIST OF APPENDIX TABLES

Table ADT14.1.1.4 Type of Prior Radiotherapy and Summary of Progressive Disease to the most recent systemic therapy (ITT Population) 6
Table ADT14.3.1.1 Objective Response Lasting at Least 4 Months (ORR4), Objective Response, and Complete Response per IRF by Clinical Characteristics (ITT Population) 7
Table ADT14.3.1.2 Objective Response Lasting at Least 4 Months (ORR4), Objective Response, and Complete Response per IRF by TNMB Stages (ITT Population) 8
Table ADT14.3.1.5 Objective Response Lasting at Least 4 Months (ORR4) by Age Group (ITT Population) 11
Table ADT14.3.1.6 Correlation between subgroups (ECOG, Age, Region, Tumor Score) (ITT Population) 12
Table 14.3.1.6A Summary of Time To Response (TTR) per IRF (All Responders in ITT Population) 13
Table 14.3.1.6B Summary of Time To Response (TTR) per IRF (ITT Population) 14
Table 14.3.1.12 Summary of Duration of Complete Response (DOCR) per IRF (All Complete Response Patients in ITT Population) 16
Table ADT14.3.1.13A Time (days) from last dose to receipt of first alternative therapy by treatment discontinuation reason per Investigator (ITT population - Subjects with at least one alternative therapy) 18
Table 14.3.1.14A Concordance Rate between Investigator and IRF Assessment of ORR4 (ITT Population) 20
Table 14.3.1.14B Concordance Rate between Investigator and IRF Assessment of ORR (ITT Population) 23
Table 14 3.1.14C Concordance Rate between Investigator and IRF Assessment of CR (ITT Population) 26

Table 14.3.1.15.1A Logistic Regression Analysis of ORR4 on Baseline Biomarkers – CD30 expression from skin biopsy (average) (MF patients in All enrolled population)..... 28
Table 14.3.1.17A Concordance Rate between IRF PD based on Investigator's skin assessment (IRFI) and IRF PD based on Independent skin assessment from photos (IRFP) (ITT Population)..... 29
Table 14.3.1.20 FACT-G Score Measured Over Time (ITT Population)..... 30
Table 14.3.1.23D EQ-5D-3L subscale Score Measured Over Time (ITT Population)..... 65
Table 14.3.1.25C Compliance with EQ-5D-3L Assessments Over Time (ITT Population)..... 100
Table 14.3.1.27 Raw p-values..... 102

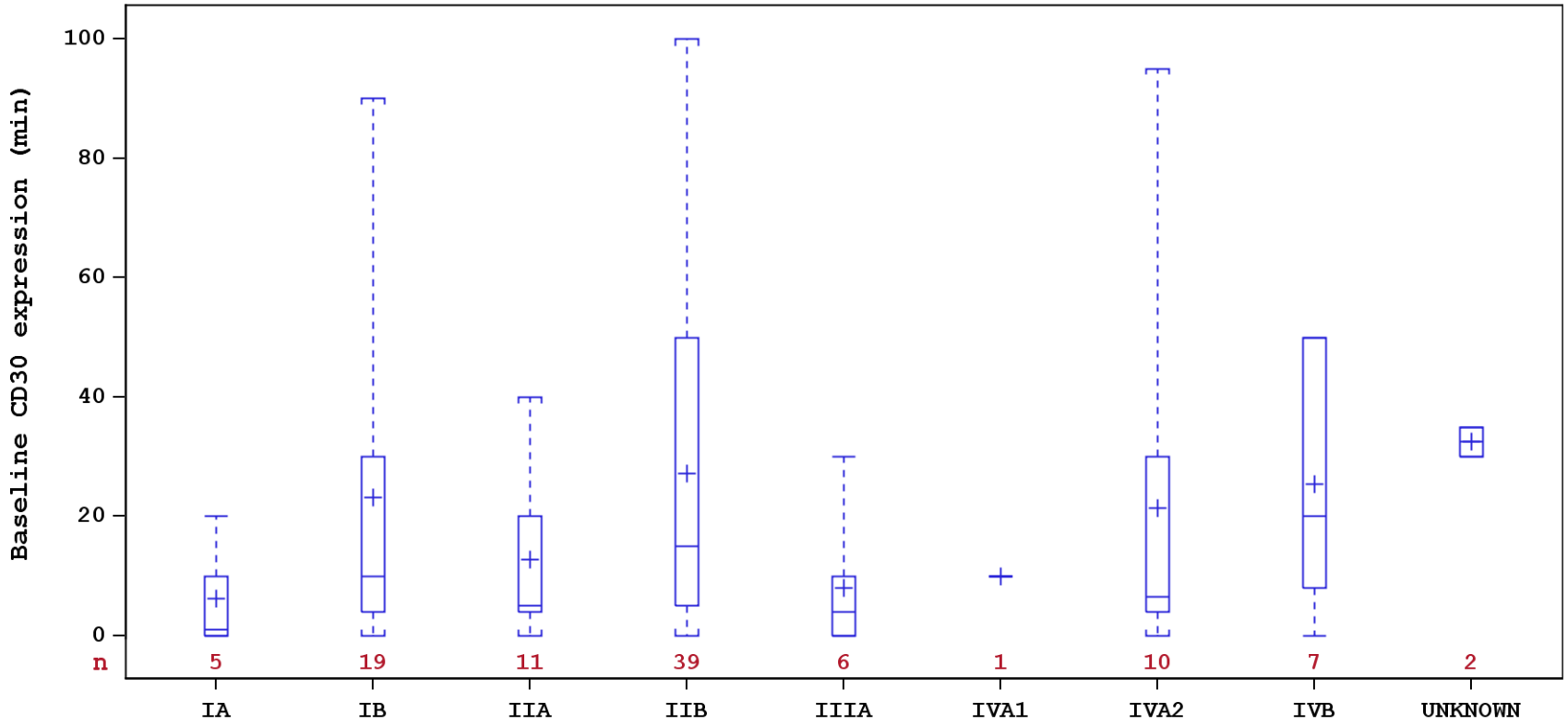
Figure 14.2.2.11A
Boxplot of Baseline CD30 expression (average[a]) by Overall Staging
MF pts in all enrolled population



Note: The bottom and top of the box are the 25th and 75th percentiles; the band near the middle of the box is the median; the + sign is the mean; the ends of vertical lines are minimum and maximum values.
a Average CD30 expression based on Ventana worksheet among all biopsies for baseline visit

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\figures\adf14.2.2.11A-box_cd30avg_ovstag.sas 18JAN2017: 10:58

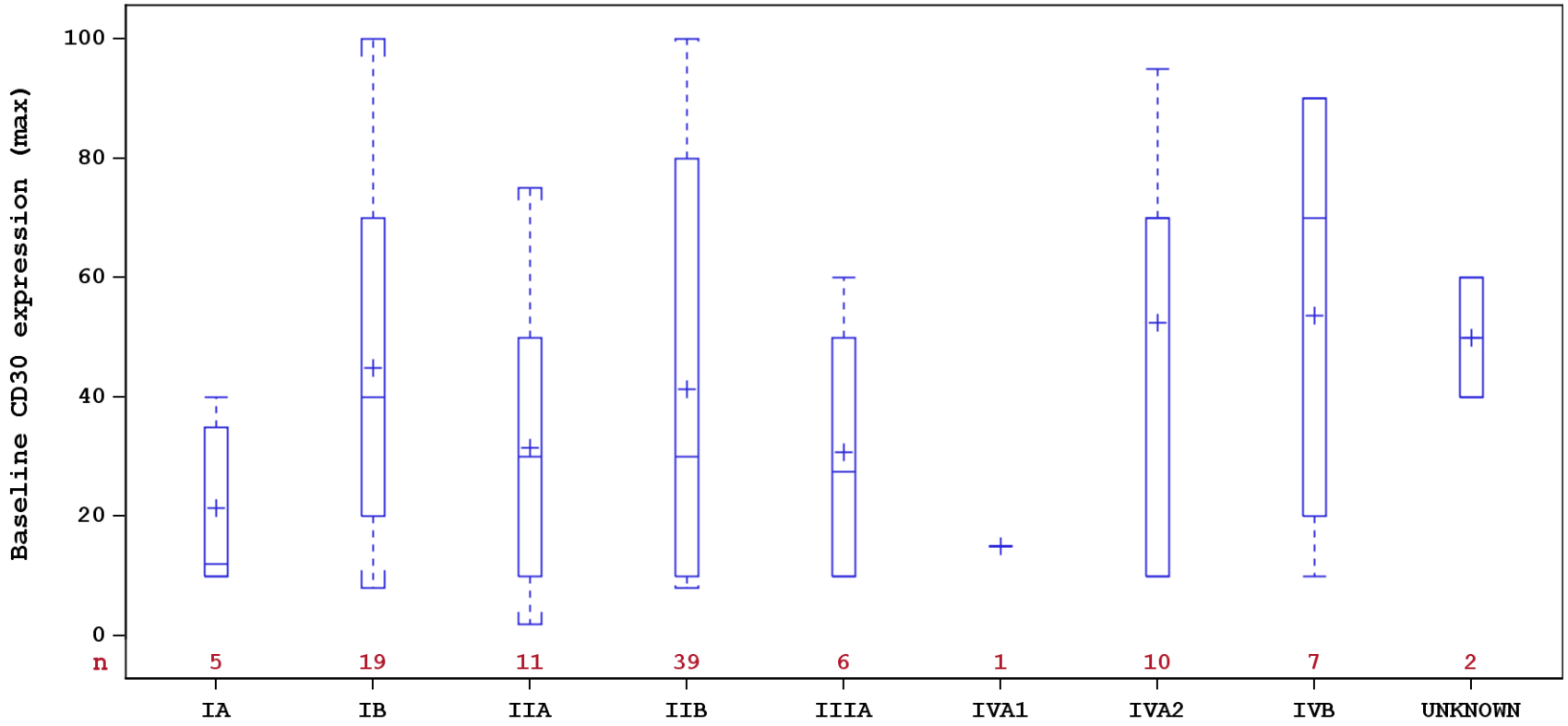
Figure 14.2.2.11B
Boxplot of Baseline CD30 expression (min[a]) by Overall Staging
MF pts in all enrolled population



Note: The bottom and top of the box are the 25th and 75th percentiles; the band near the middle of the box is the median; the + sign is the mean; the ends of vertical lines are minimum and maximum values.
a Minimum CD30 expression based on Ventana worksheet among all biopsies for baseline visit

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\figures\adf14.2.2.11B-box_cd30min_ovstag.sas 18JAN2017: 11:06

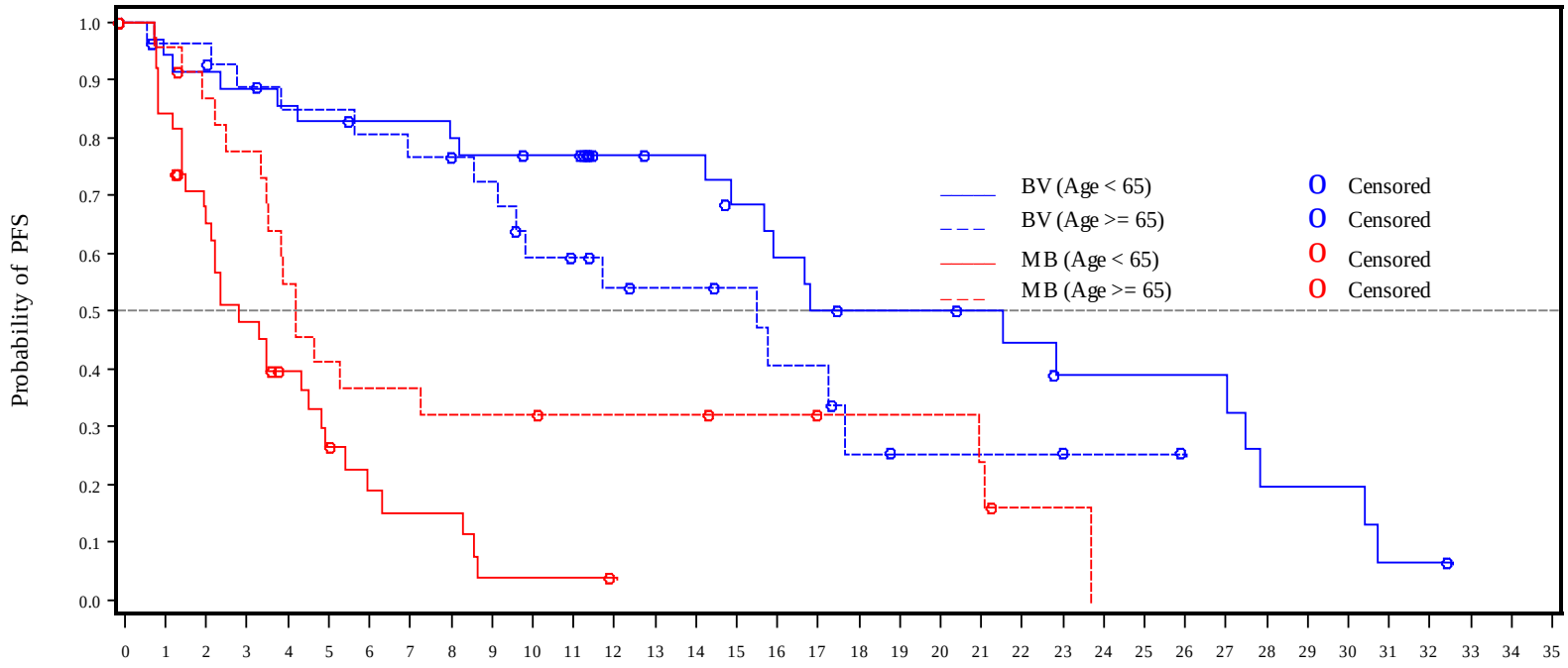
Figure 14.2.2.11C
Boxplot of Baseline CD30 expression (max[a]) by Overall Staging
MF pts in all enrolled population



Note: The bottom and top of the box are the 25th and 75th percentiles; the band near the middle of the box is the median; the + sign is the mean; the ends of vertical lines are minimum and maximum values.
a Maximum CD30 expression based on Ventana worksheet among all biopsies for baseline visit

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\figures\adf14.2.2.11C-box_cd30max_ovstag.sas 18JAN2017: 11:10

Figure ADF14.3.2.4A
Kaplan-Meier Plot of Progression Free Survival (PFS) per IRF by Age (<65 vs. >=65)
ITT Population



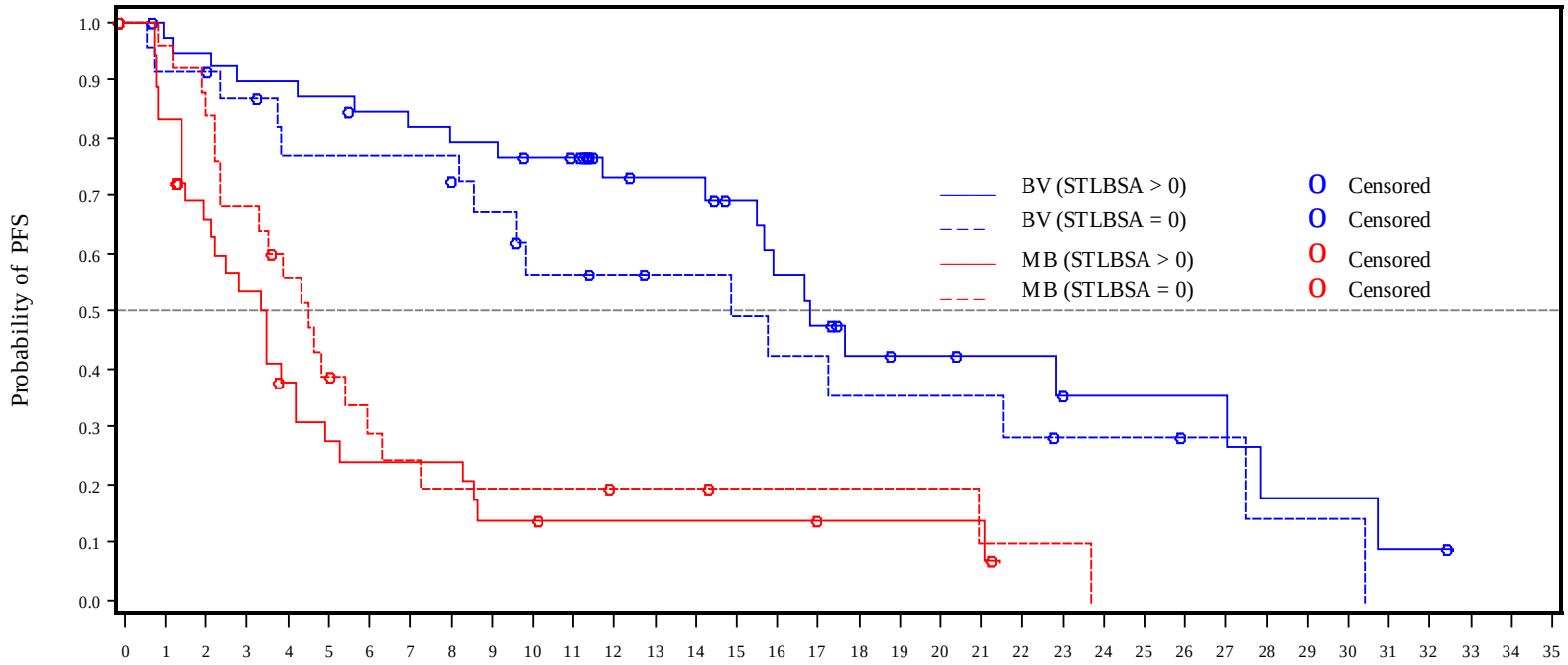
Number of patients at risk

BV (Age < 65)	36	33	32	31	30	29	28	28	27	26	25	25	19	18	18	15	13	11	10	10	10	9	8	6	6	6	6	6	3	3	3	1	1
BV (Age >= 65)	28	26	26	23	21	21	20	19	19	17	13	13	10	9	9	8	6	6	3	2	2	2	2	2	1	1	1						
MB (Age < 65)	40	32	23	17	12	8	5	4	4	1	1	1	1																				
MB (Age >= 65)	24	22	19	17	12	9	8	8	7	7	7	6	6	6	6	5	5	5	4	4	4	3	1	1									

PFS = Progression Free Survival; BV = Brentuximab Vedotin ; MB = Methotrexate or Bexarotene

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\figures\adf14.3.2.4A-kmpfs-age.sas 25JAN2017: 10:29

Figure ADF14.3.2.4B
Kaplan-Meier Plot of Progression Free Survival (PFS) per IRF by Baseline Skin Tumor Score
ITT Population



Number of patients at risk

BV (STLBSA > 0)	41	38	37	35	35	34	32	31	30	30	28	28	20	19	19	16	13	11	8	7	7	6	6	5	4	4	4	4	2	2	2	1	1
BV (STLBSA = 0)	23	21	21	19	16	16	16	16	16	13	10	10	9	8	8	7	6	6	5	5	5	5	4	3	3	3	3	2	1	1	1		
MB (STLBSA > 0)	38	30	21	17	11	8	7	7	7	4	4	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2											
MB (STLBSA = 0)	26	24	21	17	13	9	6	5	4	4	4	4	4	3	3	2	2	2	2	2	2	1	1	1									

PFS = Progression Free Survival; STLBSA = Baseline Skin Tumor Score; BV = Brentuximab Vedotin ; MB = Methotrexate or Bexarotene

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\figures\adf14.3.2.4B-kmpfs-skntmr.sas 25JAN2017: 10:32

Table ADT14.1.1.4
Type of Prior Radiotherapy and Summary of Progressive Disease to the most recent systemic therapy
ITT Population

	ITT Population				
	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
Type of Prior Radiotherapy n (%)					
Total Skin Electron Beam	4 (6)	8 (13)	4 (11)	4 (15)	12 (9)
Generalized Radiation	7 (11)	1 (2)	0	1 (4)	8 (6)
Local Radiotherapy	29 (45)	35 (55)	20 (53)	15 (58)	64 (50)
Unknown	4 (6)	3 (5)	1 (3)	2 (8)	7 (5)
Progressive Disease to the most recent systemic therapy prior to study enrolment n (%)	38 (59)	40 (63)	21 (55)	19 (73)	78 (61)

Table ADT14.3.1.1
Objective Response Lasting at Least 4 Months (ORR4), Objective Response, and Complete Response per IRF by Clinical Characteristics
ITT Population

	Number of Subjects (%)							
	Brentuximab Vedotin N=64				Methotrexate or Bexarotene N=64			
	Total	ORR4[a]	ORR	CR	Total	ORR4[a]	ORR	CR
MF	48 (75)	24 (50)	31 (65)	5 (10)	49 (77)	5 (10)	8 (16)	0
Stage								
IA-IIA	15 (31)	6 (40)	8 (53)	1 (7)	18 (37)	4 (22)	5 (28)	0
IIB	19 (40)	12 (63)	13 (68)	3 (16)	19 (39)	1 (5)	3 (16)	0
IIIA-IIIB	4 (8)	2 (50)	3 (75)	0	2 (4)	0	0	0
IVA	2 (4)	2 (100)	2 (100)	1 (50)	9 (18)	0	0	0
IVB	7 (15)	2 (29)	4 (57)	0	0	NA	NA	NA
Unknown[b]	1 (2)	0	1 (100)	0	1 (2)	0	0	0
pcALCL	16 (25)	12 (75)	12 (75)	5 (31)	15 (23)	3 (20)	5 (33)	1 (7)
Disease involvement								
Skin-only	9 (56)	8 (89)	8 (89)	4 (44)	11 (73)	3 (27)	5 (45)	1 (9)
Extracutaneous disease	7 (44)	4 (57)	4 (57)	1 (14)	4 (27)	0	0	0

a ORR4 is defined as objective response lasting at least 4 months.
b One patient in each arm had incomplete staging data: 1 patient in the Brentuximab Vedotin arm had PR, 1 patient in the Methotrexate or Bexarotene arm had no response.
Percentage in each subcategory in the Total column is based on the number of patients in each disease subtype.
ORR4, ORR, CR rates are based on the number of patients in the Total column.
CR, complete response; MF, mycosis fungoides; NA, not applicable; ORR, overall global response rate; pcALCL, primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\ADT14.3.1.1-orr4_clinchar.sas 19JAN2017: 19:00

Table ADT14.3.1.2
Objective Response Lasting at Least 4 Months (ORR4), Objective Response, and Complete Response per IRF by TNMB Stages
ITT Population

	Number of Subjects (%)							
	Brentuximab Vedotin N=64				Methotrexate or Bexarotene N=64			
	Total	ORR4[a]	ORR	CR	Total	ORR4[a]	ORR	CR
MF	48 (75)	24 (50)	31 (65)	5 (10)	49 (77)	5 (10)	8 (16)	0
Skin								
T1	5 (10)	1 (20)	1 (20)	0	1 (2)	0	1 (100)	0
T2	13 (27)	7 (54)	10 (77)	1 (8)	20 (41)	4 (20)	4 (20)	0
T3	25 (52)	13 (52)	16 (64)	4 (16)	24 (49)	1 (4)	3 (13)	0
T4	5 (10)	3 (60)	4 (80)	0	4 (8)	0	0	0
Node								
N0	25 (52)	14 (56)	18 (72)	4 (16)	23 (47)	2 (9)	5 (22)	0
N1	6 (13)	2 (33)	2 (33)	0	4 (8)	0	0	0
N2	0	NA	NA	NA	3 (6)	0	0	0
N3	5 (10)	4 (80)	4 (80)	1 (20)	9 (18)	0	0	0
Nx	12 (25)	4 (33)	7 (58)	0	10 (20)	3 (30)	3 (30)	0
Visceral								
M0	41 (85)	22 (54)	27 (66)	5 (12)	48 (98)	5 (10)	8 (17)	0
M1	7 (15)	2 (29)	4 (57)	0	0	NA	NA	NA
Other	0	NA	NA	NA	1 (2)	0	0	0

a ORR4 is defined as objective response lasting at least 4 months.
Percentage in each subcategory in the Total column is based on the number of patients in each disease subtype.
ORR4, ORR, CR rates are based on the number of patients in the Total column.
CR, complete response; MF, mycosis fungoides; NA, not applicable; ORR, overall global response rate; pcALCL, primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\ADT14.3.1.2-orr4_tnmb.sas 19JAN2017: 20:26

Table ADT14.3.1.2
Objective Response Lasting at Least 4 Months (ORR4), Objective Response, and Complete Response per IRF by TNMB Stages
ITT Population

	Number of Subjects (%)							
	Brentuximab Vedotin N=64				Methotrexate or Bexarotene N=64			
	Total	ORR4[a]	ORR	CR	Total	ORR4[a]	ORR	CR
Blood								
B0	43 (90)	23 (53)	28 (65)	4 (9)	41 (84)	4 (10)	6 (15)	0
B1	4 (8)	1 (25)	2 (50)	1 (25)	7 (14)	1 (14)	2 (29)	0
B2	0	NA	NA	NA	1 (2)	0	0	0
Unknown	1 (2)	0	1 (100)	0	0	NA	NA	NA
pcALCL	16 (25)	12 (75)	12 (75)	5 (31)	15 (23)	3 (20)	5 (33)	1 (7)
Skin								
T1	1 (6)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	4 (27)	1 (25)	2 (50)	0
T2	3 (19)	3 (100)	3 (100)	1 (33)	5 (33)	0	1 (20)	0
T3	12 (75)	8 (67)	8 (67)	3 (25)	6 (40)	2 (33)	2 (33)	1 (17)
T4	0	NA	NA	NA	0	NA	NA	NA
Node								
N0	10 (63)	8 (80)	8 (80)	4 (40)	11 (73)	3 (27)	5 (45)	1 (9)
N1	2 (13)	1 (50)	1 (50)	0	1 (7)	0	0	0
N2	2 (13)	1 (50)	1 (50)	1 (50)	1 (7)	0	0	0
N3	2 (13)	2 (100)	2 (100)	0	2 (13)	0	0	0
Nx	0	NA	NA	NA	0	NA	NA	NA

a ORR4 is defined as objective response lasting at least 4 months.
Percentage in each subcategory in the Total column is based on the number of patients in each disease subtype.
ORR4, ORR, CR rates are based on the number of patients in the Total column.
CR, complete response; MF, mycosis fungoides; NA, not applicable; ORR, overall global response rate; pcALCL, primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\ADT14.3.1.2-orr4_tnmb.sas 19JAN2017: 20:26

Table ADT14.3.1.2
Objective Response Lasting at Least 4 Months (ORR4), Objective Response, and Complete Response per IRF by TNMB Stages
ITT Population

	Number of Subjects (%)							
	Brentuximab Vedotin N=64				Methotrexate or Bexarotene N=64			
	Total	ORR4[a]	ORR	CR	Total	ORR4[a]	ORR	CR
Visceral								
M0	12 (75)	9 (75)	9 (75)	5 (42)	14 (93)	3 (21)	5 (36)	1 (7)
M1	4 (25)	3 (75)	3 (75)	0	1 (7)	0	0	0

a ORR4 is defined as objective response lasting at least 4 months.
Percentage in each subcategory in the Total column is based on the number of patients in each disease subtype.
ORR4, ORR, CR rates are based on the number of patients in the Total column.
CR, complete response; MF, mycosis fungoides; NA, not applicable; ORR, overall global response rate; pcALCL, primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma

Table ADT14.3.1.5
Objective Response Lasting at Least 4 Months (ORR4) by Age Group
ITT Population

	Brentuximab Vedotin N = 64			Methotrexate or Bexarotene N = 64			
	ORR4	n	%	ORR4	n	%	Risk Difference (95 %)
>= 60	20	35	57.1	6	31	19.4	37.8 (16.3, 59.3)
>= 65	16	28	57.1	6	24	25.0	32.1 (6.9, 57.4)
>= 70	8	16	50.0	2	12	16.7	33.3 (-5.2, 65.2)
>= 75	4	9	44.4	1	4	25.0	19.4 (-41.8, 70.3)

Confidence intervals for categorical data with numerators or the differences between numerators and denominators less than or equal to five are from the exact method, otherwise from the normal approximation.

Table ADT14.3.1.6
Correlation between subgroups (ECOG, Age, Region, Tumor Score)
ITT Population

		Age			Region			Baseline Skin Tumor Score		
		<65	>=65	p-value[a]	Europe	Non-Europe	p-value[a]	=0	>0	p-value[a]
Baseline ECOG	0	55	34	0.399	57	32	0.007	37	52	0.247
	>=1	21	18		15	24		12	27	
Age	<65				45	31	0.414	27	49	0.438
	>=65				27	25		22	30	
Region	Europe							23	49	0.094
	Non-Europe							26	30	

a p-value is calculated from Chi-squared test of independence. Small p-value indicates two variables are associated.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\ADT14.3.1.6-correlation.sas 11JAN2017: 23:30

Table 14.3.1.6A
Summary of Time To Response (TTR) per IRF
All Responders in ITT Population

	Brentuximab Vedotin N=43	Methotrexate or Bexarotene N=13	Bexarotene N=10	Methotrexate N=3	Total N=56	Hazard Ratio[a] (95% CI)
TTR (months)						
Number with Events (%)	43 (100)	13 (100)	10 (100)	3 (100)	56 (100)	0.760
Number Censored (%)	0	0	0	0	0	(0.401, 1.442)
25th Percentile	1.4(0.7, 2.1)	0.9(0.7, 2.1)	2.1(0.7, 2.4)	0.7(0.7, 1.4)	1.4(0.8, 2.1)	
Median	2.1(2.1, 2.3)	2.1(0.8, 2.6)	2.3(0.7, 3.5)	0.9(0.7, 1.4)	2.1(2.1, 2.3)	
75th Percentile	3.8(2.3, 5.7)	2.6(2.1, 5.4)	3.5(2.2, 5.4)	1.4(0.7, 1.4)	3.6(2.3, 4.4)	
Min, Max	0.7, 6.4	0.7, 5.4	0.7, 5.4	0.7, 1.4	0.7, 6.4	
Kaplan-Meier Estimates[b] (95% CI)						
	11.6(4.3, 23.1)	NE	NE	NE	8.9(3.3, 18.1)	
6 Months	[n=5]	[n=0]	[n=0]	[n=0]	[n=5]	
	NE	NE	NE	NE	NE	
1 Year	[n=0]	[n=0]	[n=0]	[n=0]	[n=0]	
	NE	NE	NE	NE	NE	
1.5 Years	[n=0]	[n=0]	[n=0]	[n=0]	[n=0]	
	NE	NE	NE	NE	NE	
2 Years	[n=0]	[n=0]	[n=0]	[n=0]	[n=0]	

TTR is defined as the time from randomization to the date of first documentation of PR or better per IRF.
NE = Not Estimable CI = Confidence Interval.
a Hazard Ratio Brentuximab Vedotin/Comparator (Methotrexate or Bexarotene) with the 95% CI from a stratified Cox regression model with treatment as the explanatory variable and baseline disease diagnosis (MF or pcALCL) as stratification factor. A greater than 1 hazard ratio indicates better time to response in Brentuximab Vedotin arm.
b percent of patients without first response [n=number of patients at risk].
0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.6A-ttr_resp.sas 19SEP2016: 21:22

Table 14.3.1.6B
Summary of Time To Response (TTR) per IRF
ITT Population

	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128	Hazard Ratio[a] (95% CI)	P-value[b]
TTR (months)							0.006
Number with Events (%)	43 (67)	13 (20)	10 (26)	3 (12)	56 (44)	2.314	
Number Censored (%)	21 (33)	51 (80)	28 (74)	23 (88)	72 (56)	(1.234, 4.339)	
25th Percentile	2.1(1.1, 2.1)	3.5(2.1, NE)	2.6(2.1, 5.4)	NE(0.7, NE)	2.1(2.0, 2.2)		
Median	2.3(2.1, 4.4)	NE(3.6, NE)	5.4(3.5, NE)	NE(NE, NE)	4.3(2.8, 6.2)		
75th Percentile	6.3(4.3, NE)	NE(NE, NE)	NE(5.4, NE)	NE(NE, NE)	NE(6.2, NE)		
Min, Max	0.0*, 30.4*	0.0*, 8.7*	0.0*, 8.7*	0.0*, 8.3*	0.0*, 30.4*		
Kaplan-Meier Estimates[c] (95% CI)							
6 Months	30.9(19.0, 43.7) [n=14]	55.6(28.9, 75.7) [n=3]	49.2(21.3, 72.2) [n=2]	84.2(58.0, 94.7) [n=1]	40.2(28.6, 51.6) [n=17]		
1 Year	19.4(9.7, 31.7) [n=5]	NE [n=0]	NE [n=0]	NE [n=0]	27.6(16.3, 40.2) [n=5]		
1.5 Years	19.4(9.7, 31.7) [n=2]	NE [n=0]	NE [n=0]	NE [n=0]	27.6(16.3, 40.2) [n=2]		
2 Years	19.4(9.7, 31.7) [n=2]	NE [n=0]	NE [n=0]	NE [n=0]	27.6(16.3, 40.2) [n=2]		

TTR is defined as the time from randomization to the date of first documentation of PR or better per IRF. Patients without baseline and/or no sufficient post-baseline data for disease assessment, and with no death recorded will be censored at the date of randomization. Patients with progressive disease or death before reaching PR will be censored at the time of PD or death. Patients who never experienced PD or death or PR or CR will be censored at the date of last response assessment.
* indicates a censored observation.
NE = Not Estimable CI = Confidence Interval.
a Hazard Ratio Brentuximab Vedotin/Comparator (Methotrexate or Bexarotene) with the 95% CI from a stratified Cox regression model with treatment as the explanatory variable and baseline disease diagnosis (MF or pcALCL) as stratification factor. A greater than 1 hazard ratio indicates better time to response in Brentuximab Vedotin arm.
b P-value is calculated using Log-Rank test stratified by baseline disease diagnosis (MF or pcALCL).
c percent of patients without first response [n=number of patients at risk].

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.6B-ttr_itt.sas 19SEP2016: 21:22

Table 14.3.1.6B
Summary of Time To Response (TTR) per IRF
ITT Population

	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128	Hazard Ratio[a] (95% CI)	P-value[b]
Reason for censoring n(%)							
No documented PR or better prior to PD or death	8 (13)	40 (63)	21 (55)	19 (73)	48 (38)		
No documented PR or better prior to last assessment	6 (9)	3 (5)	2 (5)	1 (4)	9 (7)		
No post baseline response assessment	3 (5)	4 (6)	2 (5)	2 (8)	7 (5)		
Start of New Antineoplastic Therapy	4 (6)	4 (6)	3 (8)	1 (4)	8 (6)		

TTR is defined as the time from randomization to the date of first documentation of PR or better per IRF. Patients without baseline and/or no sufficient post-baseline data for disease assessment, and with no death recorded will be censored at the date of randomization. Patients with progressive disease or death before reaching PR will be censored at the time of PD or death. Patients who never experienced PD or death or PR or CR will be censored at the date of last response assessment.
* indicates a censored observation.
NE = Not Estimable CI = Confidence Interval.
a Hazard Ratio Brentuximab Vedotin/Comparator (Methotrexate or Bexarotene) with the 95% CI from a stratified Cox regression model with treatment as the explanatory variable and baseline disease diagnosis (MF or pcALCL) as stratification factor. A greater than 1 hazard ratio indicates better time to response in Brentuximab Vedotin arm.
b P-value is calculated using Log-Rank test stratified by baseline disease diagnosis (MF or pcALCL).
c percent of patients without first response [n=number of patients at risk].

Table 14.3.1.12
Summary of Duration of Complete Response (DOCR) per IRF
All Complete Response Patients in ITT Population

	Brentuximab Vedotin N=10	Methotrexate or Bexarotene N=1	Bexarotene N=0	Methotrexate N=1	Total N=11
DOCR (months)					
Number with Events (%)	3 (30)	0	0	0	3 (27)
Number Censored (%)	7 (70)	1 (100)	0	1 (100)	8 (73)
25th Percentile (95% CI)	17.1(11.3, 27.0)	NE(NE, NE)	NE(NE, NE)	NE(NE, NE)	17.1(11.3, 27.0)
Median (95% CI)	27.0(11.3, 27.0)	NE(NE, NE)	NE(NE, NE)	NE(NE, NE)	27.0(11.3, 27.0)
75th Percentile (95% CI)	27.0(17.1, 27.0)	NE(NE, NE)	NE(NE, NE)	NE(NE, NE)	27.0(17.1, 27.0)
Min, Max	8.3*, 27.0	13.6*, 13.6*	NE(NE, NE)	13.6*, 13.6*	8.3*, 27.0
Kaplan-Meier Estimates[a] (95% CI)					
6 Months	100.0(100.0, 100.0) [n=10]	100.0(100.0, 100.0) [n=1]	NE [n=0]	100.0(100.0, 100.0) [n=1]	100.0(100.0, 100.0) [n=11]
1 Year	88.9(43.3, 98.4) [n=7]	100.0(100.0, 100.0) [n=1]	NE [n=0]	100.0(100.0, 100.0) [n=1]	90.0(47.3, 98.5) [n=8]
1.5 Years	59.3(7.7, 89.9) [n=2]	NE [n=0]	NE [n=0]	NE [n=0]	60.0(7.6, 90.4) [n=2]
2 Years	59.3(7.7, 89.9) [n=1]	NE [n=0]	NE [n=0]	NE [n=0]	60.0(7.6, 90.4) [n=1]

Duration of complete response in subjects with confirmed complete response is the time between first documentation of complete response and relapse or disease progression, whichever occurs first. Patients who are lost to follow-up, withdraw consent, or discontinue treatment due to undocumented PD after the last adequate disease assessment will be censored at last disease assessment. If the patient starts new antineoplastic therapy before relapse or PD, the patient is treated as relapsed or progressed at the date of assessment.
* indicates a censored observation.
NE = Not Estimable CI = Confidence Interval.
a Percent of event-free patients [n=number of patients at risk].

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.12-crdur.sas 19SEP2016: 20:51

Table 14.3.1.12
Summary of Duration of Complete Response (DOCR) per IRF
All Complete Response Patients in ITT Population

	Brentuximab Vedotin N=10	Methotrexate or Bexarotene N=1	Bexarotene N=0	Methotrexate N=1	Total N=11
Reason Leading to DOCR Event					
Progressive Disease	3 (30)	0	0	0	3 (27)
Reason for Censoring					
No PD at Last Assessment	7 (70)	1 (100)	0	1 (100)	8 (73)

Duration of complete response in subjects with confirmed complete response is the time between first documentation of complete response and relapse or disease progression, whichever occurs first. Patients who are lost to follow-up, withdraw consent, or discontinue treatment due to undocumented PD after the last adequate disease assessment will be censored at last disease assessment. If the patient starts new antineoplastic therapy before relapse or PD, the patient is treated as relapsed or progressed at the date of assessment.
* indicates a censored observation.
NE = Not Estimable CI = Confidence Interval.
a Percent of event-free patients [n=number of patients at risk].

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.12-crdur.sas 19SEP2016: 20:51

Table ADT14.3.1.13A
Time (days) from last dose to receipt of first alternative therapy by treatment discontinuation reason per Investigator
ITT population - Subjects with at least one alternative therapy

	Brentuximab Vedotin N=38	Methotrexate or Bexarotene N=47	Bexarotene N=30	Methotrexate N=17	Total N=85
EOT reason by Investigator					
Adverse Event					
n	7	4	3	1	11
Mean (std dev)	210.7 (188.45)	20.0 (30.74)	4.7 (2.52)	66.0	141.4 (175.64)
Median	109.0	6.0	5.0	66.0	73.0
Min, Max	68 , 573	2 , 66	2 , 7	66 , 66	2 , 573
Disease Progression					
n	12	30	16	14	42
Mean (std dev)	169.2 (242.60)	34.3 (26.10)	36.1 (28.51)	32.2 (23.93)	72.8 (141.69)
Median	46.5	25.5	27.0	25.5	29.0
Min, Max	2 , 754	2 , 100	2 , 100	2 , 90	2 , 754
Maximum number of cycles					
n	12	3	3	0	15
Mean (std dev)	122.4 (84.69)	-78.3 (169.44)	-78.3 (169.44)		82.3 (129.02)
Median	123.0	2.0	2.0		71.0
Min, Max	33 , 284	-273*, 36	-273*, 36		-273*, 284
Unsatisfactory results					
n	2	3	3	0	5
Mean (std dev)	61.5 (34.65)	16.3 (15.63)	16.3 (15.63)		34.4 (32.16)
Median	61.5	14.0	14.0		33.0
Min, Max	37 , 86	2 , 33	2 , 33		2 , 86

* This number is calculated based on the incorrect first alternative therapy date of April 29, 2014 recorded in the database. It should be April 29, 2015 and the time from last dose to receipt of first alternative therapy should be 92 for patient 53001-105.

Table ADT14.3.1.13A
Time (days) from last dose to receipt of first alternative therapy by treatment discontinuation reason per Investigator
ITT population - Subjects with at least one alternative therapy

	Brentuximab Vedotin N=38	Methotrexate or Bexarotene N=47	Bexarotene N=30	Methotrexate N=17	Total N=85
Withdraw consent					
n	4	7	5	2	11
Mean (std dev)	350.8 (335.37)	119.1 (232.29)	153.4 (275.04)	33.5 (24.75)	203.4 (282.44)
Median	281.5	16.0	16.0	33.5	74.0
Min, Max	74 , 766	2 , 639	2 , 639	16 , 51	2 , 766
Overall					
n	38	47	30	17	85
Mean (std dev)	175.3 (199.32)	37.4 (103.63)	39.1 (129.28)	34.4 (23.88)	99.0 (167.76)
Median	100.5	23.0	17.5	26.0	42.0
Min, Max	2 , 766	-273*, 639	-273*, 639	2 , 90	-273*, 766

* This number is calculated based on the incorrect first alternative therapy date of April 29, 2014 recorded in the database. It should be April 29, 2015 and the time from last dose to receipt of first alternative therapy should be 92 for patient 53001-105.

Table 14.3.1.14A
Concordance Rate between Investigator and IRF Assessment of ORR4
ITT Population

Treatment Group	ORR4 per IRF	ORR4 per Investigator		
		Yes	No	Total
Brentuximab Vedotin	Yes	33	3	36
	No	5	23	28
	Total	38	26	64
	Negative percent agreement(95% CI)		82(63.1, 93.9)	
	Positive percent agreement(95% CI)	92(77.5, 98.2)		
	Overall percent agreement(95% CI)			88(79.4, 95.6)
Methotrexate or Bexarotene	Yes	5	3	8
	No		56	56
	Total	5	59	64
	Negative percent agreement(95% CI)		100(93.6, 100.0)	
	Positive percent agreement(95% CI)	63(24.5, 91.5)		
	Overall percent agreement(95% CI)			95(86.9, 99.0)

ORR4 is defined as overall response that lasts at least 4 months i.e. Date of last response (CR, PR or Relapse) – Date of first response (CR or PR) >= 4 months.
GRS response per IRF consists of skin evaluation (mSWAT assessment) by investigator, nodal and visceral radiographic assessment by IRF and detection of circulating Sézary cells (MF only) by IRF.
Negative percent agreement is calculated as number of patients assessed as not achieving ORR4 by both Investigator and IRF/number of patients assessed as not achieving ORR4 by IRF.
Positive percent agreement is calculated as number of patients assessed as achieving ORR4 by both Investigator and IRF/number of patients assessed as achieving ORR4 by IRF.
Overall percent agreement is calculated as sum of number of patients assessed as achieving and not achieving ORR4 by both Investigator and IRF/ITT population.

Table 14.3.1.14A
Concordance Rate between Investigator and IRF Assessment of ORR4
ITT Population

Treatment Group	ORR4 per IRF	ORR4 per Investigator		
		Yes	No	Total
Bexarotene	Yes	3	3	6
	No		32	32
	Total	3	35	38
	Negative percent agreement(95% CI)		100(89.1, 100.0)	
	Positive percent agreement(95% CI)	50(11.8, 88.2)		
	Overall percent agreement(95% CI)			92(78.6, 98.3)
Methotrexate	Yes	2		2
	No		24	24
	Total	2	24	26
	Negative percent agreement(95% CI)		100(85.8, 100.0)	
	Positive percent agreement(95% CI)	100(15.8, 100.0)		
	Overall percent agreement(95% CI)			100(86.8, 100.0)

ORR4 is defined as overall response that lasts at least 4 months i.e. Date of last response (CR, PR or Relapse) – Date of first response (CR or PR) >= 4 months.
GRS response per IRF consists of skin evaluation (mSWAT assessment) by investigator, nodal and visceral radiographic assessment by IRF and detection of circulating Sézary cells (MF only) by IRF.
Negative percent agreement is calculated as number of patients assessed as not achieving ORR4 by both Investigator and IRF/number of patients assessed as not achieving ORR4 by IRF.
Positive percent agreement is calculated as number of patients assessed as achieving ORR4 by both Investigator and IRF/number of patients assessed as achieving ORR4 by IRF.
Overall percent agreement is calculated as sum of number of patients assessed as achieving and not achieving ORR4 by both Investigator and IRF/ITT population.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.14A-crate_orr4.sas 19SEP2016: 20:51

Table 14.3.1.14A
Concordance Rate between Investigator and IRF Assessment of ORR4
ITT Population

Treatment Group	ORR4 per IRF	ORR4 per Investigator		
		Yes	No	Total
Total	Yes	38	6	44
	No	5	79	84
	Total	43	85	128
	Negative percent agreement(95% CI)		94(86.7, 98.0)	
	Positive percent agreement(95% CI)	86(76.2, 96.5)		
	Overall percent agreement(95% CI)			91(86.6, 96.3)

ORR4 is defined as overall response that lasts at least 4 months i.e. Date of last response (CR, PR or Relapse) – Date of first response (CR or PR) >= 4 months.
GRS response per IRF consists of skin evaluation (mSWAT assessment) by investigator, nodal and visceral radiographic assessment by IRF and detection of circulating Sézary cells (MF only) by IRF.
Negative percent agreement is calculated as number of patients assessed as not achieving ORR4 by both Investigator and IRF/number of patients assessed as not achieving ORR4 by IRF.
Positive percent agreement is calculated as number of patients assessed as achieving ORR4 by both Investigator and IRF/number of patients assessed as achieving ORR4 by IRF.
Overall percent agreement is calculated as sum of number of patients assessed as achieving and not achieving ORR4 by both Investigator and IRF/ITT population.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.14A-crate_orr4.sas 19SEP2016: 20:51

Table 14.3.1.14B
Concordance Rate between Investigator and IRF Assessment of ORR
ITT Population

Treatment Group	ORR per IRF	ORR per Investigator		
		Yes	No	Total
Brentuximab Vedotin	Yes	41	2	43
	No	3	18	21
	Total	44	20	64
	Negative percent agreement(95% CI)		86(63.7, 97.0)	
	Positive percent agreement(95% CI)	95(84.2, 99.4)		
	Overall percent agreement(95% CI)			92(82.7, 97.4)
Methotrexate or Bexarotene	Yes	10	3	13
	No	4	47	51
	Total	14	50	64
	Negative percent agreement(95% CI)		92(81.1, 97.8)	
	Positive percent agreement(95% CI)	77(46.2, 95.0)		
	Overall percent agreement(95% CI)			89(81.4, 96.7)

ORR is defined as CR or PR.
GRS response per IRF consists of skin evaluation (mSWAT assessment) by investigator, nodal and visceral radiographic assessment by IRF and detection of circulating Sézary cells (MF only) by IRF.
Negative percent agreement is calculated as number of patients assessed as not achieving ORR by both Investigator and IRF/number of patients assessed as not achieving ORR by IRF.
Positive percent agreement is calculated as number of patients assessed as achieving ORR by both Investigator and IRF/number of patients assessed as achieving ORR by IRF.
Overall percent agreement is calculated as sum of number of patients assessed as achieving and not achieving ORR by both Investigator and IRF/ITT population.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.14B-crate_orr.sas 19SEP2016: 20:52

Table 14.3.1.14B
Concordance Rate between Investigator and IRF Assessment of ORR
ITT Population

Treatment Group	ORR per IRF	ORR per Investigator		
		Yes	No	Total
Bexarotene	Yes	7	3	10
	No	1	27	28
	Total	8	30	38
	Negative percent agreement(95% CI)		96(81.7, 99.9)	
	Positive percent agreement(95% CI)	70(34.8, 93.3)		
	Overall percent agreement(95% CI)			89(75.2, 97.1)
Methotrexate	Yes	3	0	3
	No	3	20	23
	Total	6	20	26
	Negative percent agreement(95% CI)		87(66.4, 97.2)	
	Positive percent agreement(95% CI)	100(29.2, 100.0)		
	Overall percent agreement(95% CI)			88(69.8, 97.6)

ORR is defined as CR or PR.
GRS response per IRF consists of skin evaluation (mSWAT assessment) by investigator, nodal and visceral radiographic assessment by IRF and detection of circulating Sézary cells (MF only) by IRF.
Negative percent agreement is calculated as number of patients assessed as not achieving ORR by both Investigator and IRF/number of patients assessed as not achieving ORR by IRF.
Positive percent agreement is calculated as number of patients assessed as achieving ORR by both Investigator and IRF/number of patients assessed as achieving ORR by IRF.
Overall percent agreement is calculated as sum of number of patients assessed as achieving and not achieving ORR by both Investigator and IRF/ITT population.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.14B-crate_orr.sas 19SEP2016: 20:52

Table 14.3.1.14B
Concordance Rate between Investigator and IRF Assessment of ORR
ITT Population

Treatment Group	ORR per IRF	ORR per Investigator		
		Yes	No	Total
Total	Yes	51	5	56
	No	7	65	72
	Total	58	70	128
	Negative percent agreement(95% CI)		90(83.4, 97.1)	
	Positive percent agreement(95% CI)	91(80.4, 97.0)		
	Overall percent agreement(95% CI)			91(85.6, 95.7)

ORR is defined as CR or PR.
GRS response per IRF consists of skin evaluation (mSWAT assessment) by investigator, nodal and visceral radiographic assessment by IRF and detection of circulating Sézary cells (MF only) by IRF.
Negative percent agreement is calculated as number of patients assessed as not achieving ORR by both Investigator and IRF/number of patients assessed as not achieving ORR by IRF.
Positive percent agreement is calculated as number of patients assessed as achieving ORR by both Investigator and IRF/number of patients assessed as achieving ORR by IRF.
Overall percent agreement is calculated as sum of number of patients assessed as achieving and not achieving ORR by both Investigator and IRF/ITT population.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.14B-crate_orr.sas 19SEP2016: 20:52

Table 14.3.1.14C
Concordance Rate between Investigator and IRF Assessment of CR
ITT Population

Treatment Group	CR per IRF	CR per Investigator		
		Yes	No	Total
Brentuximab Vedotin	Yes	9	1	10
	No	3	51	54
	Total	12	52	64
	Negative percent agreement(95% CI)		94(84.6, 98.8)	
	Positive percent agreement(95% CI)	90(55.5, 99.7)		
	Overall percent agreement(95% CI)			94(84.8, 98.3)
Methotrexate or Bexarotene	Yes	0	1	1
	No	0	63	63
	Total	0	64	64
	Negative percent agreement(95% CI)		100(94.3, 100.0)	
	Positive percent agreement(95% CI)	0(0.0, 97.5)		
	Overall percent agreement(95% CI)			98(91.6, 100.0)

GRS response per IRF consists of skin evaluation (mSWAT assessment) by investigator, nodal and visceral radiographic assessment by IRF and detection of circulating Sézary cells (MF only) by IRF.
Negative percent agreement is calculated as number of patients assessed as not achieving CR by both Investigator and IRF/number of patients assessed as not achieving CR by IRF.
Positive percent agreement is calculated as number of patients assessed as achieving CR by both Investigator and IRF/number of patients assessed as achieving CR by IRF.
Overall percent agreement is calculated as sum of number of patients assessed as achieving and not achieving CR by both Investigator and IRF/ITT population.

Table 14.3.1.14C
Concordance Rate between Investigator and IRF Assessment of CR
ITT Population

Treatment Group	CR per IRF	CR per Investigator		
		Yes	No	Total
Bexarotene	Yes	0	0	0
	No	0	38	38
	Total	0	38	38
	Negative percent agreement(95% CI)		100(90.7, 100.0)	
	Positive percent agreement(95% CI)	(NE, NE)		
	Overall percent agreement(95% CI)			100(90.7, 100.0)
Methotrexate	Yes	0	1	1
	No	0	25	25
	Total	0	26	26
	Negative percent agreement(95% CI)		100(86.3, 100.0)	
	Positive percent agreement(95% CI)	0(0.0, 97.5)		
	Overall percent agreement(95% CI)			96(80.4, 99.9)
Total	Yes	9	2	11
	No	3	114	117
	Total	12	116	128
	Negative percent agreement(95% CI)		97(92.7, 99.5)	
	Positive percent agreement(95% CI)	82(48.2, 97.7)		
	Overall percent agreement(95% CI)			96(91.1, 98.7)

GRS response per IRF consists of skin evaluation (mSWAT assessment) by investigator, nodal and visceral radiographic assessment by IRF and detection of circulating Sézary cells (MF only) by IRF.
Negative percent agreement is calculated as number of patients assessed as not achieving CR by both Investigator and IRF/number of patients assessed as not achieving CR by IRF.
Positive percent agreement is calculated as number of patients assessed as achieving CR by both Investigator and IRF/number of patients assessed as achieving CR by IRF.
Overall percent agreement is calculated as sum of number of patients assessed as achieving and not achieving CR by both Investigator and IRF/ITT population.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.14C-crate_cr.sas 19SEP2016: 20:52

Table 14.3.1.15.1A
Logistic Regression Analysis of ORR4 on Baseline Biomarkers – CD30 expression from skin biopsy (average[a])
MF patients in All enrolled population

Baseline Biomarker in Model	Odds Ratio[d]	95% Confidence Interval	P-value for interaction between CD30 and treatment arm[b]	p-value for CD30 effect[c]
Treatment	9.265	3.084, 27.840	0.113	0.065

ORR4 is defined as overall response that lasts at least 4 months i.e. Date of last response (CR, PR or Relapse) – Date of first response (CR or PR) >= 4 months.
Logistic regression model is to predict the outcome of ORR4 based on independent variables of the baseline CD30 from skin biopsies, treatment group, and interaction term between CD30 and treatment.
a Average CD30 expression based on Ventana worksheet among all biopsies for baseline visit.
b The p-value for the interaction term from the logistic regression model is reported. If this p-value is > 0.05, then odds ratio of ORR4 between treatment and control is not associated with CD30 expression level.
c The p-value for the CD30 effect is reported. If p-value for interaction is > 0.05, the logistic regression model will drop the interaction term.
If both p-values are >0.05, then the probability of ORR4 is not associated with CD30 expression for both arms.
d If p-value for interaction is <0.05, then the odds ratio should be calculated as the odds ratio between treatment and comparator arm at the average CD30 value among all patients; if p-value for interaction is > 0.05, the logistic regression model will drop the interaction term and the odds ratio is between treatment and comparator arm.
Higher odds ratio indicates higher ORR4 in the BV arm.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.15.1A-lr_orr4_cd30avg_enrl.sas 19SEP2016: 20:52

Table 14.3.1.17A
Concordance Rate between IRF PD based on Investigator's skin assessment(IRFI) and IRF PD based on Independent skin assessment from photos (IRFP)
ITT Population

	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
Number of PD Assessed by IRFI	30	44	24	20	74
IRFP PD	15 (23)	25 (39)	13 (34)	12 (46)	40 (31)
Complete Agreement	7 (11)	15 (23)	4 (11)	11 (42)	22 (17)
IRFI declares PD earlier than IRFP	0	2 (3)	2 (5)	0	2 (2)
IRFI declares PD later than IRFP	8 (13)	8 (13)	7 (18)	1 (4)	16 (13)
IRFP Censored	15 (23)	19 (30)	11 (29)	8 (31)	34 (27)
Number of Censored Cases Assessed by IRFI	34	20	14	6	54
IRFP PD	3 (5)	2 (3)	1 (3)	1 (4)	5 (4)
IRFP Censored	31 (48)	18 (28)	13 (34)	5 (19)	49 (38)
Early discrepancy rate[a]	0.50	0.48	0.54	0.40	0.49
Late discrepancy rate[b]	0.42	0.32	0.38	0.20	0.37

IRFI PD is based on GRS consisting of Investigator’s assessment of skin, IRF’s independent assessment of node, viscera and blood (MF only)
IRFP PD is based on GRS consisting of skin evaluation(mSWAT assessment) by independent review of photos, nodal and visceral radiographic assessment and detection of circulating Sézary cells (MF only) by IRF.
a Early discrepancy rate = (IRFI declares PD earlier than IRFP+ IRFI declares PD but IRFP does not)/ (IRFI declares PD)
b Late discrepancy rate = (IRFI declares PD later than IRFP+ IRFI does not declare PD but IRFP does)/(IRFI declares PD earlier than IRFP+ IRFI declares PD but IRFP does not + IRFI declares PD later than IRFP + IRFI does not declare PD but IRFP does.)

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.17A-crate_skn.sas 19SEP2016: 20:53

Table 14.3.1.20
FACT-G Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Physical Well-Being

Visit	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
Baseline[a]					
% Complete	98.4	92.2	92.1	92.3	95.3
n	63	59	35	24	122
Mean (std dev)	19.79 (6.285)	19.95 (6.287)	20.13 (6.175)	19.69 (6.573)	19.87 (6.261)
Median	22.00	22.00	22.00	22.58	22.00
Min, Max	1.2, 28.0	7.0, 28.0	8.0, 28.0	7.0, 28.0	1.2, 28.0
Cycle 2					
% Complete	90.6	78.1	84.2	69.2	84.4
n	58	50	32	18	108
Mean (std dev)	19.62 (5.914)	19.59 (6.324)	20.26 (5.480)	18.39 (7.625)	19.60 (6.078)
Median	20.00	22.00	22.00	21.00	21.00
Min, Max	0.0, 28.0	2.0, 28.0	8.0, 28.0	2.0, 28.0	0.0, 28.0
Cycle 4					
% Complete	81.3	56.3	63.2	46.2	68.8
n	52	36	24	12	88
Mean (std dev)	19.96 (5.325)	20.06 (5.987)	22.20 (4.367)	15.77 (6.640)	20.00 (5.571)
Median	21.00	20.00	23.00	16.00	21.00
Min, Max	6.0, 28.0	4.0, 28.0	10.0, 28.0	4.0, 26.0	4.0, 28.0

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
% complete is calculated as 100*(C/N) where C is number of completers. A completer for this domain is defined as a patient who answered more than 50% (non-missing) questions out of the questions.
Higher scores indicate a better quality of life.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of FACT-G.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.20-fact_time.sas 19SEP2016: 17:48

Table 14.3.1.20
FACT-G Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Physical Well-Being

Visit	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
Cycle 6					
% Complete	67.2	43.8	50.0	34.6	55.5
n	43	28	19	9	71
Mean (std dev)	20.65 (5.056)	19.86 (6.023)	20.89 (5.374)	17.67 (7.036)	20.34 (5.430)
Median	21.00	21.50	22.00	19.00	21.00
Min, Max	8.0, 28.0	5.0, 28.0	6.0, 28.0	5.0, 25.0	5.0, 28.0
Cycle 8					
% Complete	60.9	23.4	34.2	7.7	42.2
n	39	15	13	2	54
Mean (std dev)	22.09 (4.367)	22.67 (3.885)	23.00 (3.830)	20.50 (4.950)	22.25 (4.210)
Median	23.00	24.00	24.00	20.50	23.00
Min, Max	12.0, 28.0	16.0, 28.0	16.0, 28.0	17.0, 24.0	12.0, 28.0
Cycle 10					
% Complete	57.8	23.4	31.6	11.5	40.6
n	37	15	12	3	52
Mean (std dev)	21.05 (4.972)	22.53 (4.549)	23.00 (4.690)	20.67 (4.163)	21.48 (4.857)
Median	21.00	24.00	25.00	22.00	22.00
Min, Max	7.0, 28.0	14.0, 28.0	14.0, 28.0	16.0, 24.0	7.0, 28.0

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
% complete is calculated as 100*(C/N) where C is number of completers. A completer for this domain is defined as a patient who answered more than 50% (non-missing) questions out of the questions.
Higher scores indicate a better quality of life.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of FACT-G.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.20-fact_time.sas 19SEP2016: 17:48

Table 14.3.1.20
FACT-G Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Physical Well-Being

Visit	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
Cycle 12					
% Complete	43.8	15.6	18.4	11.5	29.7
n	28	10	7	3	38
Mean (std dev)	20.47 (5.516)	23.10 (4.748)	23.57 (4.860)	22.00 (5.292)	21.16 (5.391)
Median	20.00	24.00	25.00	20.00	20.00
Min, Max	6.0, 28.0	16.0, 28.0	16.0, 28.0	18.0, 28.0	6.0, 28.0
Cycle 14					
% Complete	42.2	9.4	10.5	7.7	25.8
n	27	6	4	2	33
Mean (std dev)	21.74 (4.974)	24.00 (2.757)	24.50 (3.416)	23.00 (0.000)	22.15 (4.698)
Median	22.00	23.50	25.00	23.00	23.00
Min, Max	8.0, 28.0	20.0, 28.0	20.0, 28.0	23.0, 23.0	8.0, 28.0
Cycle 16					
% Complete	32.8	6.3	5.3	7.7	19.5
n	21	4	2	2	25
Mean (std dev)	20.76 (6.156)	23.25 (2.217)	22.50 (3.536)	24.00 (0.000)	21.16 (5.749)
Median	22.00	24.00	22.50	24.00	22.00
Min, Max	6.0, 28.0	20.0, 25.0	20.0, 25.0	24.0, 24.0	6.0, 28.0

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
% complete is calculated as 100*(C/N) where C is number of completers. A completer for this domain is defined as a patient who answered more than 50% (non-missing) questions out of the questions.
Higher scores indicate a better quality of life.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of FACT-G.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.20-fact_time.sas 19SEP2016: 17:48

Table 14.3.1.20
FACT-G Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Physical Well-Being

Visit	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
End of Treatment					
% Complete	73.4	67.2	68.4	65.4	70.3
n	47	43	26	17	90
Mean (std dev)	20.37 (5.720)	20.05 (6.962)	22.58 (5.449)	16.18 (7.384)	20.21 (6.310)
Median	22.00	22.00	25.00	16.00	22.00
Min, Max	6.0, 28.0	5.0, 28.0	7.0, 28.0	5.0, 28.0	5.0, 28.0
> 3-6 months LTFU[b]					
% Complete	3.1	3.1	2.6	3.8	3.1
n	2	2	1	1	4
Mean (std dev)	25.00 (2.828)	26.00 (2.828)	28.00	24.00	25.50 (2.380)
Median	25.00	26.00	28.00	24.00	25.50
Min, Max	23.0, 27.0	24.0, 28.0	28.0, 28.0	24.0, 24.0	23.0, 28.0
> 6-9 months LTFU[b]					
% Complete	9.4	21.9	18.4	26.9	15.6
n	6	14	7	7	20
Mean (std dev)	21.00 (4.980)	19.33 (6.900)	23.43 (3.552)	15.24 (7.169)	19.83 (6.302)
Median	21.50	21.50	25.00	15.00	21.50
Min, Max	12.0, 26.0	4.7, 26.0	16.0, 26.0	4.7, 25.0	4.7, 26.0

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
% complete is calculated as 100*(C/N) where C is number of completers. A completer for this domain is defined as a patient who answered more than 50% (non-missing) questions out of the questions.
Higher scores indicate a better quality of life.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of FACT-G.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.20-fact_time.sas 19SEP2016: 17:48

Table 14.3.1.20
FACT-G Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Physical Well-Being

Visit	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
> 9-12 months LTFU[b]					
% Complete	9.4	18.8	18.4	19.2	14.1
n	6	12	7	5	18
Mean (std dev)	19.00 (9.423)	19.83 (5.424)	23.29 (2.812)	15.00 (4.359)	19.56 (6.732)
Median	23.50	21.50	24.00	14.00	22.00
Min, Max	2.0, 26.0	10.0, 26.0	18.0, 26.0	10.0, 22.0	2.0, 26.0
> 12-15 months LTFU[b]					
% Complete	31.3	28.1	31.6	23.1	29.7
n	20	18	12	6	38
Mean (std dev)	22.55 (5.216)	21.28 (5.475)	22.58 (4.316)	18.67 (6.976)	21.95 (5.307)
Median	24.00	23.00	23.00	20.00	24.00
Min, Max	10.0, 28.0	9.0, 28.0	14.0, 28.0	9.0, 26.0	9.0, 28.0
> 15-18 months LTFU[b]					
% Complete	28.1	25.0	28.9	19.2	26.6
n	18	16	11	5	34
Mean (std dev)	22.44 (3.099)	21.06 (5.397)	22.36 (4.273)	18.20 (6.979)	21.79 (4.321)
Median	23.00	22.00	22.00	21.00	22.00
Min, Max	17.0, 27.0	9.0, 28.0	14.0, 28.0	9.0, 26.0	9.0, 28.0

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
% complete is calculated as 100*(C/N) where C is number of completers. A completer for this domain is defined as a patient who answered more than 50% (non-missing) questions out of the questions.
Higher scores indicate a better quality of life.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of FACT-G.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.20-fact_time.sas 19SEP2016: 17:48

Table 14.3.1.20
FACT-G Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Physical Well-Being

Visit	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
> 18-21 months LTFU[b]					
% Complete	21.9	18.8	21.1	15.4	20.3
n	14	12	8	4	26
Mean (std dev)	22.60 (4.368)	20.83 (5.906)	20.88 (6.334)	20.75 (5.852)	21.78 (5.106)
Median	24.75	21.50	21.50	21.00	23.50
Min, Max	15.0, 27.0	10.0, 28.0	10.0, 28.0	14.0, 27.0	10.0, 28.0
> 21-24 months LTFU[b]					
% Complete	15.6	18.8	21.1	15.4	17.2
n	10	12	8	4	22
Mean (std dev)	21.63 (5.729)	23.21 (6.081)	24.69 (5.284)	20.25 (7.274)	22.49 (5.838)
Median	22.17	26.00	26.50	20.50	25.50
Min, Max	10.0, 27.0	12.0, 28.0	12.0, 28.0	13.0, 27.0	10.0, 28.0
> 24-27 months LTFU[b]					
% Complete	15.6	12.5	13.2	11.5	14.1
n	10	8	5	3	18
Mean (std dev)	22.62 (4.272)	19.50 (8.053)	19.40 (9.397)	19.67 (7.095)	21.23 (6.237)
Median	24.00	22.00	23.00	21.00	23.00
Min, Max	14.0, 27.0	7.0, 28.0	7.0, 28.0	12.0, 26.0	7.0, 28.0

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
% complete is calculated as 100*(C/N) where C is number of completers. A completer for this domain is defined as a patient who answered more than 50% (non-missing) questions out of the questions.
Higher scores indicate a better quality of life.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of FACT-G.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.20-fact_time.sas 19SEP2016: 17:48

Table 14.3.1.20
FACT-G Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Physical Well-Being

Visit	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
> 27-30 months LTFU[b]					
% Complete	17.2	9.4	13.2	3.8	13.3
n	11	6	5	1	17
Mean (std dev)	18.86 (5.762)	21.83 (8.085)	21.00 (8.746)	26.00	19.91 (6.582)
Median	20.00	25.50	25.00	26.00	21.00
Min, Max	9.0, 28.0	7.0, 28.0	7.0, 28.0	26.0, 26.0	7.0, 28.0
> 30 months LTFU[b]					
% Complete	7.8	12.5	15.8	7.7	10.2
n	5	8	6	2	13
Mean (std dev)	16.80 (9.257)	20.75 (5.312)	20.00 (6.033)	23.00 (1.414)	19.23 (7.002)
Median	18.00	21.50	20.50	23.00	21.00
Min, Max	6.0, 28.0	10.0, 26.0	10.0, 26.0	22.0, 24.0	6.0, 28.0

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
% complete is calculated as 100*(C/N) where C is number of completers. A completer for this domain is defined as a patient who answered more than 50% (non-missing) questions out of the questions.
Higher scores indicate a better quality of life.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of FACT-G.

Table 14.3.1.20
FACT-G Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Social/Family Well-Being

Visit	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
Baseline[a]					
% Complete	98.4	92.2	92.1	92.3	95.3
n	63	59	35	24	122
Mean (std dev)	20.27 (6.199)	21.99 (5.954)	23.49 (3.522)	19.80 (7.913)	21.10 (6.118)
Median	21.00	24.00	24.00	20.50	22.17
Min, Max	2.0, 28.0	0.0, 28.0	15.0, 28.0	0.0, 28.0	0.0, 28.0
Cycle 2					
% Complete	90.6	78.1	84.2	69.2	84.4
n	58	50	32	18	108
Mean (std dev)	20.92 (5.647)	21.50 (5.864)	21.84 (5.986)	20.90 (5.761)	21.19 (5.729)
Median	21.50	22.58	24.00	20.00	22.17
Min, Max	3.5, 28.0	2.0, 28.0	2.0, 28.0	7.0, 28.0	2.0, 28.0
Cycle 4					
% Complete	81.3	56.3	63.2	46.2	68.8
n	52	36	24	12	88
Mean (std dev)	21.17 (5.691)	22.17 (5.281)	23.09 (4.460)	20.32 (6.446)	21.58 (5.518)
Median	21.00	23.00	23.67	19.42	22.17
Min, Max	4.0, 28.0	5.0, 28.0	13.0, 28.0	5.0, 28.0	4.0, 28.0

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
% complete is calculated as 100*(C/N) where C is number of completers. A completer for this domain is defined as a patient who answered more than 50% (non-missing) questions out of the questions.
Higher scores indicate a better quality of life.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of FACT-G.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.20-fact_time.sas 19SEP2016: 17:48

Table 14.3.1.20
FACT-G Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Social/Family Well-Being

Visit	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
Cycle 6					
% Complete	67.2	43.8	50.0	34.6	55.5
n	43	28	19	9	71
Mean (std dev)	20.77 (6.316)	21.41 (5.764)	22.17 (5.686)	19.81 (5.929)	21.02 (6.070)
Median	21.00	22.28	23.33	20.00	22.00
Min, Max	1.4, 28.0	5.3, 28.0	5.3, 28.0	6.0, 26.8	1.4, 28.0
Cycle 8					
% Complete	59.4	23.4	34.2	7.7	41.4
n	38	15	13	2	53
Mean (std dev)	21.28 (6.357)	21.03 (6.599)	22.65 (5.111)	10.50 (6.364)	21.21 (6.363)
Median	22.67	22.17	23.00	10.50	22.17
Min, Max	7.0, 28.0	6.0, 28.0	14.0, 28.0	6.0, 15.0	6.0, 28.0
Cycle 10					
% Complete	57.8	23.4	31.6	11.5	40.6
n	37	15	12	3	52
Mean (std dev)	21.21 (6.394)	20.56 (6.870)	22.61 (4.715)	12.33 (9.018)	21.02 (6.473)
Median	21.00	21.00	22.17	13.00	21.00
Min, Max	2.3, 28.0	3.0, 28.0	14.0, 28.0	3.0, 21.0	2.3, 28.0

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
% complete is calculated as 100*(C/N) where C is number of completers. A completer for this domain is defined as a patient who answered more than 50% (non-missing) questions out of the questions.
Higher scores indicate a better quality of life.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of FACT-G.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.20-fact_time.sas 19SEP2016: 17:48

Table 14.3.1.20
FACT-G Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Social/Family Well-Being

Visit	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
Cycle 12					
% Complete	43.8	15.6	18.4	11.5	29.7
n	28	10	7	3	38
Mean (std dev)	21.19 (5.184)	20.24 (8.629)	22.20 (6.681)	15.67 (12.503)	20.94 (6.157)
Median	22.00	22.58	23.00	16.00	22.08
Min, Max	11.2, 28.0	3.0, 28.0	12.3, 28.0	3.0, 28.0	3.0, 28.0
Cycle 14					
% Complete	42.2	9.4	10.5	7.7	25.8
n	27	6	4	2	33
Mean (std dev)	21.32 (4.913)	18.53 (6.909)	22.04 (5.355)	11.50 (2.121)	20.81 (5.316)
Median	21.00	18.58	22.58	11.50	21.00
Min, Max	9.0, 28.0	10.0, 28.0	15.0, 28.0	10.0, 13.0	9.0, 28.0
Cycle 16					
% Complete	32.8	7.8	7.9	7.7	20.3
n	21	5	3	2	26
Mean (std dev)	21.25 (4.880)	17.83 (6.005)	20.72 (3.250)	13.50 (7.778)	20.59 (5.167)
Median	21.00	19.00	22.17	13.50	20.42
Min, Max	10.5, 28.0	8.0, 23.0	17.0, 23.0	8.0, 19.0	8.0, 28.0

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
% complete is calculated as 100*(C/N) where C is number of completers. A completer for this domain is defined as a patient who answered more than 50% (non-missing) questions out of the questions.
Higher scores indicate a better quality of life.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of FACT-G.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.20-fact_time.sas 19SEP2016: 17:48

Table 14.3.1.20
FACT-G Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Social/Family Well-Being

Visit	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
End of Treatment					
% Complete	73.4	67.2	68.4	65.4	70.3
n	47	43	26	17	90
Mean (std dev)	21.00 (5.849)	21.79 (5.824)	23.07 (4.677)	19.83 (6.934)	21.38 (5.818)
Median	21.00	23.00	24.00	22.00	22.08
Min, Max	3.0, 28.0	3.0, 28.0	15.0, 28.0	3.0, 28.0	3.0, 28.0
> 3-6 months LTFU[b]					
% Complete	3.1	3.1	2.6	3.8	3.1
n	2	2	1	1	4
Mean (std dev)	18.50 (0.707)	23.08 (1.296)	24.00	22.17	20.79 (2.780)
Median	18.50	23.08	24.00	22.17	20.58
Min, Max	18.0, 19.0	22.2, 24.0	24.0, 24.0	22.2, 22.2	18.0, 24.0
> 6-9 months LTFU[b]					
% Complete	9.4	21.9	18.4	26.9	15.6
n	6	14	7	7	20
Mean (std dev)	22.42 (9.351)	21.90 (5.417)	23.23 (4.834)	20.57 (6.008)	22.06 (6.569)
Median	26.25	21.50	22.00	18.67	22.67
Min, Max	4.0, 28.0	13.0, 28.0	16.0, 28.0	13.0, 28.0	4.0, 28.0

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
% complete is calculated as 100*(C/N) where C is number of completers. A completer for this domain is defined as a patient who answered more than 50% (non-missing) questions out of the questions.
Higher scores indicate a better quality of life.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of FACT-G.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.20-fact_time.sas 19SEP2016: 17:48

Table 14.3.1.20
FACT-G Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Social/Family Well-Being

Visit	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
> 9-12 months LTFU[b]					
% Complete	9.4	17.2	18.4	15.4	13.3
n	6	11	7	4	17
Mean (std dev)	23.83 (4.309)	22.76 (5.218)	24.81 (3.420)	19.17 (6.351)	23.14 (4.806)
Median	24.00	22.00	25.67	17.83	22.00
Min, Max	17.0, 28.0	13.0, 28.0	20.0, 28.0	13.0, 28.0	13.0, 28.0
> 12-15 months LTFU[b]					
% Complete	31.3	28.1	31.6	23.1	29.7
n	20	18	12	6	38
Mean (std dev)	20.81 (7.147)	22.36 (4.762)	22.58 (4.217)	21.92 (6.133)	21.54 (6.105)
Median	21.00	23.08	23.08	22.75	22.08
Min, Max	0.0, 28.0	14.0, 28.0	14.0, 28.0	15.0, 28.0	0.0, 28.0
> 15-18 months LTFU[b]					
% Complete	28.1	25.0	28.9	19.2	26.6
n	18	16	11	5	34
Mean (std dev)	23.04 (5.304)	21.49 (3.735)	22.15 (3.149)	20.03 (4.865)	22.31 (4.631)
Median	24.27	21.50	22.00	21.00	22.58
Min, Max	11.7, 28.0	12.0, 27.0	17.0, 27.0	12.0, 25.0	11.7, 28.0

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
% complete is calculated as 100*(C/N) where C is number of completers. A completer for this domain is defined as a patient who answered more than 50% (non-missing) questions out of the questions.
Higher scores indicate a better quality of life.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of FACT-G.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.20-fact_time.sas 19SEP2016: 17:48

Table 14.3.1.20
FACT-G Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Social/Family Well-Being

Visit	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
> 18-21 months LTFU[b]					
% Complete	21.9	18.8	21.1	15.4	20.3
n	14	12	8	4	26
Mean (std dev)	22.26 (6.634)	21.39 (5.514)	22.13 (5.693)	19.92 (5.615)	21.86 (6.038)
Median	23.92	19.50	23.00	18.25	23.17
Min, Max	10.0, 28.0	15.0, 28.0	15.0, 28.0	15.2, 28.0	10.0, 28.0
> 21-24 months LTFU[b]					
% Complete	15.6	18.8	21.1	15.4	17.2
n	10	12	8	4	22
Mean (std dev)	20.83 (6.216)	22.09 (4.969)	23.06 (4.671)	20.17 (5.675)	21.52 (5.469)
Median	21.00	22.40	24.73	20.42	21.00
Min, Max	10.5, 28.0	13.0, 28.0	17.0, 28.0	13.0, 26.8	10.5, 28.0
> 24-27 months LTFU[b]					
% Complete	15.6	12.5	13.2	11.5	14.1
n	10	8	5	3	18
Mean (std dev)	20.40 (5.254)	22.90 (4.371)	22.17 (5.030)	24.11 (3.564)	21.51 (4.910)
Median	19.60	23.67	24.00	23.33	21.00
Min, Max	14.0, 28.0	15.0, 28.0	15.0, 26.8	21.0, 28.0	14.0, 28.0

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
% complete is calculated as 100*(C/N) where C is number of completers. A completer for this domain is defined as a patient who answered more than 50% (non-missing) questions out of the questions.
Higher scores indicate a better quality of life.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of FACT-G.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.20-fact_time.sas 19SEP2016: 17:48

Table 14.3.1.20
FACT-G Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Social/Family Well-Being

Visit	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
> 27-30 months LTFU[b]					
% Complete	17.2	9.4	13.2	3.8	13.3
n	11	6	5	1	17
Mean (std dev)	18.93 (4.544)	22.06 (5.596)	22.27 (6.230)	21.00	20.03 (5.006)
Median	19.83	22.75	24.50	21.00	20.00
Min, Max	11.7, 28.0	13.0, 28.0	13.0, 28.0	21.0, 21.0	11.7, 28.0
> 30 months LTFU[b]					
% Complete	7.8	12.5	15.8	7.7	10.2
n	5	8	6	2	13
Mean (std dev)	20.60 (2.702)	20.85 (5.148)	21.00 (3.742)	20.42 (10.724)	20.76 (4.232)
Median	20.00	20.50	20.50	20.42	20.00
Min, Max	18.0, 25.0	12.8, 28.0	17.0, 28.0	12.8, 28.0	12.8, 28.0

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
% complete is calculated as 100*(C/N) where C is number of completers. A completer for this domain is defined as a patient who answered more than 50% (non-missing) questions out of the questions.
Higher scores indicate a better quality of life.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of FACT-G.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.20-fact_time.sas 19SEP2016: 17:48

Table 14.3.1.20
FACT-G Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Emotional Well-Being

Visit	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
Baseline[a]					
% Complete	98.4	92.2	89.5	96.2	95.3
n	63	59	34	25	122
Mean (std dev)	15.36 (4.522)	15.42 (5.325)	16.07 (4.794)	14.52 (5.957)	15.39 (4.906)
Median	15.00	16.50	17.00	16.00	16.00
Min, Max	2.0, 24.0	0.0, 24.0	0.0, 23.0	0.0, 24.0	0.0, 24.0
Cycle 2					
% Complete	90.6	78.1	84.2	69.2	84.4
n	58	50	32	18	108
Mean (std dev)	16.73 (4.712)	16.20 (5.210)	17.31 (4.299)	14.22 (6.170)	16.48 (4.932)
Median	17.00	17.00	18.00	14.50	17.00
Min, Max	5.0, 24.0	1.0, 24.0	5.0, 24.0	1.0, 24.0	1.0, 24.0
Cycle 4					
% Complete	79.7	56.3	63.2	46.2	68.0
n	51	36	24	12	87
Mean (std dev)	17.37 (4.681)	16.98 (5.094)	18.00 (4.032)	14.93 (6.461)	17.21 (4.831)
Median	18.00	17.00	18.00	14.50	17.00
Min, Max	2.0, 24.0	4.0, 24.0	8.0, 24.0	4.0, 24.0	2.0, 24.0

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
% complete is calculated as 100*(C/N) where C is number of completers. A completer for this domain is defined as a patient who answered more than 50% (non-missing) questions out of the questions.
Higher scores indicate a better quality of life.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of FACT-G.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.20-fact_time.sas 19SEP2016: 17:48

Table 14.3.1.20
FACT-G Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Emotional Well-Being

Visit	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
Cycle 6					
% Complete	65.6	43.8	50.0	34.6	54.7
n	42	28	19	9	70
Mean (std dev)	18.29 (3.821)	16.50 (4.773)	17.37 (4.475)	14.67 (5.123)	17.57 (4.285)
Median	19.00	17.00	18.00	15.00	18.00
Min, Max	10.0, 24.0	4.0, 24.0	8.0, 24.0	4.0, 20.0	4.0, 24.0
Cycle 8					
% Complete	60.9	23.4	34.2	7.7	42.2
n	39	15	13	2	54
Mean (std dev)	18.92 (3.272)	17.33 (3.848)	18.08 (3.570)	12.50 (0.707)	18.48 (3.479)
Median	19.00	17.00	18.00	12.50	19.00
Min, Max	12.0, 24.0	12.0, 24.0	12.0, 24.0	12.0, 13.0	12.0, 24.0
Cycle 10					
% Complete	57.8	23.4	31.6	11.5	40.6
n	37	15	12	3	52
Mean (std dev)	18.38 (4.071)	18.67 (3.619)	19.25 (3.545)	16.33 (3.512)	18.46 (3.913)
Median	19.00	19.00	19.50	16.00	19.00
Min, Max	7.0, 24.0	13.0, 24.0	13.0, 24.0	13.0, 20.0	7.0, 24.0

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
% complete is calculated as 100*(C/N) where C is number of completers. A completer for this domain is defined as a patient who answered more than 50% (non-missing) questions out of the questions.
Higher scores indicate a better quality of life.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of FACT-G.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.20-fact_time.sas 19SEP2016: 17:48

Table 14.3.1.20
FACT-G Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Emotional Well-Being

Visit	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
Cycle 12					
% Complete	43.8	15.6	18.4	11.5	29.7
n	28	10	7	3	38
Mean (std dev)	18.57 (3.553)	18.30 (3.234)	18.43 (3.645)	18.00 (2.646)	18.50 (3.431)
Median	19.00	19.00	19.00	19.00	19.00
Min, Max	11.0, 24.0	13.0, 23.0	13.0, 23.0	15.0, 20.0	11.0, 24.0
Cycle 14					
% Complete	42.2	9.4	10.5	7.7	25.8
n	27	6	4	2	33
Mean (std dev)	18.27 (4.053)	18.83 (3.430)	20.00 (2.449)	16.50 (4.950)	18.37 (3.903)
Median	19.00	20.00	20.00	16.50	19.00
Min, Max	9.0, 24.0	13.0, 23.0	17.0, 23.0	13.0, 20.0	9.0, 24.0
Cycle 16					
% Complete	32.8	7.8	7.9	7.7	20.3
n	21	5	3	2	26
Mean (std dev)	17.74 (5.037)	18.00 (1.581)	17.33 (1.528)	19.00 (1.414)	17.79 (4.550)
Median	19.00	18.00	17.00	19.00	18.50
Min, Max	5.0, 24.0	16.0, 20.0	16.0, 19.0	18.0, 20.0	5.0, 24.0

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
% complete is calculated as 100*(C/N) where C is number of completers. A completer for this domain is defined as a patient who answered more than 50% (non-missing) questions out of the questions.
Higher scores indicate a better quality of life.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of FACT-G.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.20-fact_time.sas 19SEP2016: 17:48

Table 14.3.1.20
FACT-G Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Emotional Well-Being

Visit	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
End of Treatment					
% Complete	71.9	65.6	68.4	61.5	68.8
n	46	42	26	16	88
Mean (std dev)	16.17 (4.905)	16.53 (5.249)	17.70 (4.648)	14.63 (5.749)	16.34 (5.046)
Median	17.00	17.00	18.00	15.50	17.00
Min, Max	7.0, 24.0	5.0, 24.0	5.0, 24.0	5.0, 24.0	5.0, 24.0
> 3-6 months LTFU[b]					
% Complete	3.1	3.1	2.6	3.8	3.1
n	2	2	1	1	4
Mean (std dev)	19.50 (0.707)	20.50 (3.536)	23.00	18.00	20.00 (2.160)
Median	19.50	20.50	23.00	18.00	19.50
Min, Max	19.0, 20.0	18.0, 23.0	23.0, 23.0	18.0, 18.0	18.0, 23.0
> 6-9 months LTFU[b]					
% Complete	9.4	21.9	18.4	26.9	15.6
n	6	14	7	7	20
Mean (std dev)	17.33 (5.785)	16.20 (4.319)	18.29 (4.608)	14.11 (3.004)	16.54 (4.675)
Median	19.50	15.00	21.00	14.00	16.50
Min, Max	8.0, 24.0	10.8, 24.0	12.0, 24.0	10.8, 19.0	8.0, 24.0

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
% complete is calculated as 100*(C/N) where C is number of completers. A completer for this domain is defined as a patient who answered more than 50% (non-missing) questions out of the questions.
Higher scores indicate a better quality of life.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of FACT-G.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.20-fact_time.sas 19SEP2016: 17:48

Table 14.3.1.20
FACT-G Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Emotional Well-Being

Visit	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
> 9-12 months LTFU[b]					
% Complete	9.4	18.8	18.4	19.2	14.1
n	6	12	7	5	18
Mean (std dev)	16.67 (5.465)	17.67 (4.075)	20.43 (2.149)	13.80 (2.588)	17.33 (4.446)
Median	19.00	18.00	21.00	14.00	18.50
Min, Max	8.0, 22.0	10.0, 24.0	17.0, 24.0	10.0, 17.0	8.0, 24.0
> 12-15 months LTFU[b]					
% Complete	31.3	28.1	31.6	23.1	29.7
n	20	18	12	6	38
Mean (std dev)	17.15 (5.441)	17.39 (4.448)	18.42 (4.420)	15.33 (4.082)	17.26 (4.930)
Median	19.00	18.50	19.00	13.00	19.00
Min, Max	5.0, 23.0	9.0, 24.0	9.0, 24.0	13.0, 23.0	5.0, 24.0
> 15-18 months LTFU[b]					
% Complete	28.1	25.0	28.9	19.2	26.6
n	18	16	11	5	34
Mean (std dev)	17.89 (3.998)	17.06 (4.057)	17.45 (4.569)	16.20 (2.864)	17.50 (3.987)
Median	19.50	17.50	18.00	16.00	18.50
Min, Max	8.0, 22.0	11.0, 24.0	11.0, 24.0	13.0, 20.0	8.0, 24.0

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
% complete is calculated as 100*(C/N) where C is number of completers. A completer for this domain is defined as a patient who answered more than 50% (non-missing) questions out of the questions.
Higher scores indicate a better quality of life.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of FACT-G.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.20-fact_time.sas 19SEP2016: 17:48

Table 14.3.1.20
FACT-G Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Emotional Well-Being

Visit	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
> 18-21 months LTFU[b]					
% Complete	21.9	18.8	21.1	15.4	20.3
n	14	12	8	4	26
Mean (std dev)	18.64 (3.522)	16.32 (4.432)	18.10 (3.316)	12.75 (4.573)	17.57 (4.061)
Median	19.50	16.50	17.50	13.00	18.00
Min, Max	12.0, 24.0	7.0, 22.8	13.0, 22.8	7.0, 18.0	7.0, 24.0
> 21-24 months LTFU[b]					
% Complete	15.6	18.8	21.1	15.4	17.2
n	10	12	8	4	22
Mean (std dev)	18.10 (5.216)	17.17 (4.648)	19.75 (1.982)	12.00 (4.082)	17.59 (4.817)
Median	18.50	18.50	19.00	12.00	18.50
Min, Max	7.0, 24.0	7.0, 22.0	17.0, 22.0	7.0, 17.0	7.0, 24.0
> 24-27 months LTFU[b]					
% Complete	15.6	12.5	13.2	11.5	14.1
n	10	8	5	3	18
Mean (std dev)	19.50 (3.206)	13.75 (5.148)	16.00 (5.099)	10.00 (2.646)	16.94 (5.000)
Median	20.00	14.50	16.00	9.00	17.50
Min, Max	14.0, 24.0	8.0, 22.0	8.0, 22.0	8.0, 13.0	8.0, 24.0

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
% complete is calculated as 100*(C/N) where C is number of completers. A completer for this domain is defined as a patient who answered more than 50% (non-missing) questions out of the questions.
Higher scores indicate a better quality of life.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of FACT-G.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.20-fact_time.sas 19SEP2016: 17:48

Table 14.3.1.20
FACT-G Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Emotional Well-Being

Visit	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
> 27-30 months LTFU[b]					
% Complete	15.6	9.4	13.2	3.8	12.5
n	10	6	5	1	16
Mean (std dev)	15.90 (5.840)	15.00 (7.746)	14.80 (8.643)	16.00	15.56 (6.377)
Median	15.50	16.00	16.00	16.00	16.00
Min, Max	6.0, 24.0	2.0, 23.0	2.0, 23.0	16.0, 16.0	2.0, 24.0
> 30 months LTFU[b]					
% Complete	7.8	12.5	15.8	7.7	10.2
n	5	8	6	2	13
Mean (std dev)	14.80 (5.215)	12.50 (5.632)	15.33 (2.066)	4.00 (2.828)	13.38 (5.378)
Median	14.00	14.00	15.50	4.00	14.00
Min, Max	8.0, 20.0	2.0, 18.0	13.0, 18.0	2.0, 6.0	2.0, 20.0

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
% complete is calculated as 100*(C/N) where C is number of completers. A completer for this domain is defined as a patient who answered more than 50% (non-missing) questions out of the questions.
Higher scores indicate a better quality of life.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of FACT-G.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.20-fact_time.sas 19SEP2016: 17:48

Table 14.3.1.20
FACT-G Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Functional Well-Being

Visit	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
Baseline[a]					
% Complete	98.4	93.8	92.1	96.2	96.1
n	63	60	35	25	123
Mean (std dev)	15.58 (6.126)	15.85 (7.142)	16.88 (6.904)	14.41 (7.361)	15.71 (6.615)
Median	15.00	16.50	17.00	14.00	16.00
Min, Max	4.0, 28.0	0.0, 28.0	0.0, 28.0	0.0, 26.0	0.0, 28.0
Cycle 2					
% Complete	90.6	78.1	84.2	69.2	84.4
n	58	50	32	18	108
Mean (std dev)	15.67 (5.634)	16.71 (6.986)	17.88 (6.465)	14.64 (7.575)	16.15 (6.287)
Median	15.50	16.00	16.50	14.00	16.00
Min, Max	2.0, 28.0	0.0, 28.0	0.0, 28.0	2.0, 28.0	0.0, 28.0
Cycle 4					
% Complete	79.7	56.3	63.2	46.2	68.0
n	51	36	24	12	87
Mean (std dev)	15.95 (6.345)	17.67 (6.676)	19.75 (5.773)	13.50 (6.613)	16.66 (6.501)
Median	15.00	17.50	19.00	12.00	17.00
Min, Max	5.0, 28.0	4.0, 28.0	10.0, 28.0	4.0, 26.0	4.0, 28.0

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
% complete is calculated as 100*(C/N) where C is number of completers. A completer for this domain is defined as a patient who answered more than 50% (non-missing) questions out of the questions.
Higher scores indicate a better quality of life.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of FACT-G.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.20-fact_time.sas 19SEP2016: 17:48

Table 14.3.1.20
FACT-G Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Functional Well-Being

Visit	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
Cycle 6					
% Complete	65.6	43.8	50.0	34.6	54.7
n	42	28	19	9	70
Mean (std dev)	17.04 (5.019)	17.18 (6.219)	18.58 (5.274)	14.22 (7.311)	17.10 (5.487)
Median	17.00	16.50	19.00	13.00	17.00
Min, Max	7.0, 28.0	2.0, 28.0	11.0, 28.0	2.0, 26.0	2.0, 28.0
Cycle 8					
% Complete	60.9	23.4	34.2	7.7	42.2
n	39	15	13	2	54
Mean (std dev)	17.25 (6.336)	18.80 (6.879)	20.00 (6.545)	11.00 (2.828)	17.68 (6.464)
Median	16.00	20.00	21.00	11.00	17.00
Min, Max	5.0, 28.0	6.0, 28.0	6.0, 28.0	9.0, 13.0	5.0, 28.0
Cycle 10					
% Complete	57.8	23.4	31.6	11.5	40.6
n	37	15	12	3	52
Mean (std dev)	16.59 (6.220)	19.00 (7.502)	19.83 (7.371)	15.67 (8.622)	17.29 (6.631)
Median	17.00	19.00	22.00	14.00	17.00
Min, Max	4.0, 28.0	7.0, 27.0	7.0, 27.0	8.0, 25.0	4.0, 28.0

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
% complete is calculated as 100*(C/N) where C is number of completers. A completer for this domain is defined as a patient who answered more than 50% (non-missing) questions out of the questions.
Higher scores indicate a better quality of life.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of FACT-G.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.20-fact_time.sas 19SEP2016: 17:48

Table 14.3.1.20
FACT-G Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Functional Well-Being

Visit	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
Cycle 12					
% Complete	43.8	15.6	18.4	11.5	29.7
n	28	10	7	3	38
Mean (std dev)	16.18 (6.695)	19.40 (7.090)	20.57 (6.528)	16.67 (9.074)	17.03 (6.856)
Median	15.00	18.00	20.00	13.00	15.50
Min, Max	5.0, 28.0	10.0, 28.0	12.0, 28.0	10.0, 27.0	5.0, 28.0
Cycle 14					
% Complete	42.2	9.4	10.5	7.7	25.8
n	27	6	4	2	33
Mean (std dev)	17.41 (5.800)	18.67 (5.046)	20.75 (4.856)	14.50 (2.121)	17.64 (5.617)
Median	17.00	18.00	18.50	14.50	17.00
Min, Max	5.0, 28.0	13.0, 28.0	18.0, 28.0	13.0, 16.0	5.0, 28.0
Cycle 16					
% Complete	32.8	7.8	7.9	7.7	20.3
n	21	5	3	2	26
Mean (std dev)	16.62 (5.399)	16.40 (6.465)	16.67 (1.528)	16.00 (12.728)	16.58 (5.478)
Median	17.00	17.00	17.00	16.00	17.00
Min, Max	6.0, 28.0	7.0, 25.0	15.0, 18.0	7.0, 25.0	6.0, 28.0

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
% complete is calculated as 100*(C/N) where C is number of completers. A completer for this domain is defined as a patient who answered more than 50% (non-missing) questions out of the questions.
Higher scores indicate a better quality of life.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of FACT-G.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.20-fact_time.sas 19SEP2016: 17:48

Table 14.3.1.20
FACT-G Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Functional Well-Being

Visit	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
End of Treatment					
% Complete	71.9	64.1	68.4	57.7	68.0
n	46	41	26	15	87
Mean (std dev)	15.55 (6.301)	16.64 (7.444)	18.65 (6.663)	13.16 (7.649)	16.07 (6.844)
Median	15.00	16.00	18.50	13.00	15.00
Min, Max	3.0, 28.0	2.0, 28.0	7.0, 28.0	2.0, 24.0	2.0, 28.0
> 3-6 months LTFU[b]					
% Complete	3.1	3.1	2.6	3.8	3.1
n	2	2	1	1	4
Mean (std dev)	20.00 (0.000)	23.50 (2.121)	25.00	22.00	21.75 (2.363)
Median	20.00	23.50	25.00	22.00	21.00
Min, Max	20.0, 20.0	22.0, 25.0	25.0, 25.0	22.0, 22.0	20.0, 25.0
> 6-9 months LTFU[b]					
% Complete	9.4	21.9	18.4	26.9	15.6
n	6	14	7	7	20
Mean (std dev)	17.00 (6.419)	16.14 (6.443)	18.00 (4.726)	14.29 (7.718)	16.40 (6.278)
Median	16.50	16.00	16.00	12.00	16.00
Min, Max	10.0, 27.0	4.0, 25.0	13.0, 25.0	4.0, 24.0	4.0, 27.0

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
% complete is calculated as 100*(C/N) where C is number of completers. A completer for this domain is defined as a patient who answered more than 50% (non-missing) questions out of the questions.
Higher scores indicate a better quality of life.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of FACT-G.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.20-fact_time.sas 19SEP2016: 17:48

Table 14.3.1.20
FACT-G Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Functional Well-Being

Visit	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
> 9-12 months LTFU[b]					
% Complete	9.4	18.8	18.4	19.2	14.1
n	6	12	7	5	18
Mean (std dev)	15.17 (4.956)	17.00 (6.661)	20.71 (3.946)	11.80 (6.380)	16.39 (6.060)
Median	17.00	17.50	23.00	13.00	17.00
Min, Max	8.0, 20.0	4.0, 25.0	15.0, 25.0	4.0, 21.0	4.0, 25.0
> 12-15 months LTFU[b]					
% Complete	31.3	28.1	31.6	23.1	29.7
n	20	18	12	6	38
Mean (std dev)	17.08 (5.554)	18.03 (6.950)	19.50 (7.039)	15.08 (6.296)	17.53 (6.186)
Median	17.50	20.00	22.00	14.75	18.50
Min, Max	6.0, 28.0	6.0, 27.0	6.0, 27.0	8.0, 22.0	6.0, 28.0
> 15-18 months LTFU[b]					
% Complete	28.1	25.0	28.9	19.2	26.6
n	18	16	11	5	34
Mean (std dev)	15.89 (6.018)	17.25 (7.681)	17.91 (7.609)	15.80 (8.526)	16.53 (6.779)
Median	15.00	17.00	18.00	13.00	16.00
Min, Max	0.0, 26.0	0.0, 27.0	0.0, 27.0	6.0, 27.0	0.0, 27.0

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
% complete is calculated as 100*(C/N) where C is number of completers. A completer for this domain is defined as a patient who answered more than 50% (non-missing) questions out of the questions.
Higher scores indicate a better quality of life.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of FACT-G.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.20-fact_time.sas 19SEP2016: 17:48

Table 14.3.1.20
FACT-G Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Functional Well-Being

Visit	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
> 18-21 months LTFU[b]					
% Complete	21.9	18.8	21.1	15.4	20.3
n	14	12	8	4	26
Mean (std dev)	17.14 (6.689)	16.25 (6.690)	16.00 (5.806)	16.75 (9.215)	16.73 (6.570)
Median	15.50	15.50	15.50	16.00	15.50
Min, Max	9.0, 28.0	7.0, 28.0	10.0, 26.0	7.0, 28.0	7.0, 28.0
> 21-24 months LTFU[b]					
% Complete	15.6	18.8	21.1	15.4	17.2
n	10	12	8	4	22
Mean (std dev)	16.40 (7.382)	16.58 (8.426)	17.50 (8.864)	14.75 (8.382)	16.50 (7.781)
Median	18.00	18.50	20.00	13.50	18.50
Min, Max	6.0, 28.0	0.0, 26.0	0.0, 26.0	6.0, 26.0	0.0, 28.0
> 24-27 months LTFU[b]					
% Complete	14.1	12.5	13.2	11.5	13.3
n	9	8	5	3	17
Mean (std dev)	17.93 (5.359)	14.88 (7.160)	16.40 (8.444)	12.33 (4.619)	16.49 (6.265)
Median	16.33	14.50	14.00	15.00	15.00
Min, Max	12.0, 28.0	5.0, 27.0	5.0, 27.0	7.0, 15.0	5.0, 28.0

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
% complete is calculated as 100*(C/N) where C is number of completers. A completer for this domain is defined as a patient who answered more than 50% (non-missing) questions out of the questions.
Higher scores indicate a better quality of life.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of FACT-G.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.20-fact_time.sas 19SEP2016: 17:48

Table 14.3.1.20
FACT-G Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Functional Well-Being

Visit	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
> 27-30 months LTFU[b]					
% Complete	17.2	9.4	13.2	3.8	13.3
n	11	6	5	1	17
Mean (std dev)	14.09 (6.685)	17.67 (5.086)	17.60 (5.683)	18.00	15.35 (6.254)
Median	13.00	17.00	16.00	18.00	15.00
Min, Max	5.0, 25.0	11.0, 26.0	11.0, 26.0	18.0, 18.0	5.0, 26.0
> 30 months LTFU[b]					
% Complete	7.8	12.5	15.8	7.7	10.2
n	5	8	6	2	13
Mean (std dev)	9.40 (8.849)	15.63 (4.438)	17.33 (3.327)	10.50 (3.536)	13.23 (6.894)
Median	7.00	15.50	17.00	10.50	15.00
Min, Max	0.0, 21.0	8.0, 22.0	13.0, 22.0	8.0, 13.0	0.0, 22.0

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
% complete is calculated as 100*(C/N) where C is number of completers. A completer for this domain is defined as a patient who answered more than 50% (non-missing) questions out of the questions.
Higher scores indicate a better quality of life.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of FACT-G.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.20-fact_time.sas 19SEP2016: 17:48

Table 14.3.1.20
FACT-G Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Total

Visit	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
Baseline[a]					
% Complete	95.3	90.6	89.5	92.3	93.0
n	61	58	34	24	119
Mean (std dev)	71.23 (17.028)	73.05 (17.923)	76.06 (15.956)	68.79 (19.962)	72.11 (17.420)
Median	68.00	72.00	78.17	66.17	70.00
Min, Max	34.0, 105.8	25.7, 102.5	44.5, 102.5	25.7, 101.0	25.7, 105.8
Cycle 2					
% Complete	89.1	76.6	84.2	65.4	82.8
n	57	49	32	17	106
Mean (std dev)	73.25 (15.175)	73.97 (18.870)	77.28 (15.880)	67.75 (22.728)	73.58 (16.904)
Median	74.00	76.17	76.67	68.00	74.00
Min, Max	35.0, 108.0	23.7, 103.0	47.2, 103.0	23.7, 102.0	23.7, 108.0
Cycle 4					
% Complete	79.7	54.7	63.2	42.3	67.2
n	51	35	24	11	86
Mean (std dev)	74.49 (17.007)	77.38 (18.219)	83.04 (14.799)	65.02 (19.490)	75.67 (17.463)
Median	73.00	78.00	81.50	63.00	75.17
Min, Max	37.0, 105.0	30.7, 107.0	48.0, 107.0	30.7, 100.0	30.7, 107.0

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
% complete is calculated as 100*(C/N) where C is number of completers. A completer for total FACT-G assessments is defined as a patient who is a completer for all domains and who answered more than 80% questions out of the total 27 questions.
Higher scores indicate a better quality of life.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of FACT-G.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.20-fact_time.sas 19SEP2016: 17:48

Table 14.3.1.20
FACT-G Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Total

Visit	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
Cycle 6					
% Complete	65.6	43.8	50.0	34.6	54.7
n	42	28	19	9	70
Mean (std dev)	76.68 (15.209)	74.95 (17.588)	79.01 (15.310)	66.37 (19.868)	75.98 (16.100)
Median	76.33	74.13	79.00	63.00	75.63
Min, Max	49.3, 107.0	29.7, 105.0	45.0, 105.0	29.7, 95.0	29.7, 107.0
Cycle 8					
% Complete	59.4	23.4	34.2	7.7	41.4
n	38	15	13	2	53
Mean (std dev)	79.25 (16.409)	79.83 (17.844)	83.72 (15.267)	54.50 (13.435)	79.42 (16.655)
Median	77.92	80.00	80.17	54.50	79.00
Min, Max	48.7, 107.0	45.0, 104.0	54.4, 104.0	45.0, 64.0	45.0, 107.0
Cycle 10					
% Complete	57.8	23.4	31.6	11.5	40.6
n	37	15	12	3	52
Mean (std dev)	77.23 (16.954)	80.76 (17.713)	84.69 (16.123)	65.00 (17.349)	78.25 (17.077)
Median	78.00	80.00	82.08	69.00	79.00
Min, Max	42.6, 107.0	46.0, 107.0	60.2, 107.0	46.0, 80.0	42.6, 107.0

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
% complete is calculated as 100*(C/N) where C is number of completers. A completer for total FACT-G assessments is defined as a patient who is a completer for all domains and who answered more than 80% questions out of the total 27 questions.
Higher scores indicate a better quality of life.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of FACT-G.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.20-fact_time.sas 19SEP2016: 17:48

Table 14.3.1.20
FACT-G Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Total

Visit	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
Cycle 12					
% Complete	43.8	15.6	18.4	11.5	29.7
n	28	10	7	3	38
Mean (std dev)	76.41 (16.418)	81.04 (20.230)	84.77 (17.869)	72.33 (26.858)	77.63 (17.336)
Median	74.00	79.08	82.00	61.00	75.58
Min, Max	48.3, 106.0	53.0, 106.0	59.3, 106.0	53.0, 103.0	48.3, 106.0
Cycle 14					
% Complete	42.2	9.4	10.5	7.7	25.8
n	27	6	4	2	33
Mean (std dev)	78.73 (16.024)	80.03 (14.844)	87.29 (12.166)	65.50 (4.950)	78.97 (15.598)
Median	78.00	79.50	83.08	65.50	78.00
Min, Max	45.3, 107.0	62.0, 105.0	78.0, 105.0	62.0, 69.0	45.3, 107.0
Cycle 16					
% Complete	32.8	6.3	5.3	7.7	19.5
n	21	4	2	2	25
Mean (std dev)	76.37 (15.612)	75.29 (13.060)	78.08 (0.118)	72.50 (21.920)	76.20 (14.986)
Median	76.00	78.08	78.08	72.50	77.00
Min, Max	45.5, 106.0	57.0, 88.0	78.0, 78.2	57.0, 88.0	45.5, 106.0

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
% complete is calculated as 100*(C/N) where C is number of completers. A completer for total FACT-G assessments is defined as a patient who is a completer for all domains and who answered more than 80% questions out of the total 27 questions.
Higher scores indicate a better quality of life.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of FACT-G.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.20-fact_time.sas 19SEP2016: 17:48

Table 14.3.1.20
FACT-G Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Total

Visit	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
End of Treatment					
% Complete	71.9	64.1	68.4	57.7	68.0
n	46	41	26	15	87
Mean (std dev)	73.07 (18.198)	75.21 (21.330)	82.01 (17.513)	63.42 (22.754)	74.08 (19.648)
Median	70.58	79.00	84.50	59.00	75.00
Min, Max	38.0, 105.0	21.2, 106.0	37.0, 106.0	21.2, 95.0	21.2, 106.0
> 3-6 months LTFU[b]					
% Complete	3.1	3.1	2.6	3.8	3.1
n	2	2	1	1	4
Mean (std dev)	83.00 (1.414)	93.08 (9.782)	100.00	86.17	88.04 (8.152)
Median	83.00	93.08	100.00	86.17	85.08
Min, Max	82.0, 84.0	86.2, 100.0	100.0, 100.0	86.2, 86.2	82.0, 100.0
> 6-9 months LTFU[b]					
% Complete	9.4	21.9	18.4	26.9	15.6
n	6	14	7	7	20
Mean (std dev)	77.75 (21.475)	73.72 (19.310)	83.23 (14.518)	64.21 (19.650)	74.93 (19.496)
Median	83.25	73.30	86.00	60.47	78.75
Min, Max	43.0, 105.0	39.0, 103.0	62.0, 103.0	39.0, 92.0	39.0, 105.0

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
% complete is calculated as 100*(C/N) where C is number of completers. A completer for total FACT-G assessments is defined as a patient who is a completer for all domains and who answered more than 80% questions out of the total 27 questions.
Higher scores indicate a better quality of life.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of FACT-G.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.20-fact_time.sas 19SEP2016: 17:48

Table 14.3.1.20
FACT-G Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Total

Visit	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
> 9-12 months LTFU[b]					
% Complete	9.4	17.2	18.4	15.4	13.3
n	6	11	7	4	17
Mean (std dev)	74.67 (20.530)	78.86 (20.367)	89.40 (9.451)	60.42 (22.162)	77.38 (19.881)
Median	86.00	91.00	91.00	52.33	86.00
Min, Max	44.0, 90.0	45.0, 102.0	76.8, 102.0	45.0, 92.0	44.0, 102.0
> 12-15 months LTFU[b]					
% Complete	31.3	28.1	31.6	23.1	29.7
n	20	18	12	6	38
Mean (std dev)	77.74 (18.775)	79.17 (17.432)	83.25 (13.821)	71.00 (22.201)	78.41 (17.921)
Median	82.00	87.50	88.00	70.50	85.00
Min, Max	34.0, 104.0	45.0, 101.0	64.0, 101.0	45.0, 97.0	34.0, 104.0
> 15-18 months LTFU[b]					
% Complete	26.6	25.0	28.9	19.2	25.8
n	17	16	11	5	33
Mean (std dev)	80.38 (12.561)	77.51 (14.770)	79.91 (12.068)	72.23 (20.084)	78.99 (13.538)
Median	76.00	74.00	74.00	69.00	75.00
Min, Max	54.0, 100.0	46.0, 99.0	64.3, 99.0	46.0, 96.0	46.0, 100.0

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
% complete is calculated as 100*(C/N) where C is number of completers. A completer for total FACT-G assessments is defined as a patient who is a completer for all domains and who answered more than 80% questions out of the total 27 questions.
Higher scores indicate a better quality of life.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of FACT-G.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.20-fact_time.sas 19SEP2016: 17:48

Table 14.3.1.20
FACT-G Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Total

Visit	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
> 18-21 months LTFU[b]					
% Complete	21.9	18.8	21.1	15.4	20.3
n	14	12	8	4	26
Mean (std dev)	80.65 (18.136)	75.12 (16.111)	77.60 (13.816)	70.17 (21.384)	78.10 (17.121)
Median	75.92	68.58	76.50	63.83	74.92
Min, Max	52.0, 106.0	52.0, 101.0	61.0, 96.8	52.0, 101.0	52.0, 106.0
> 21-24 months LTFU[b]					
% Complete	15.6	18.8	21.1	15.4	17.2
n	10	12	8	4	22
Mean (std dev)	76.96 (21.963)	79.14 (20.042)	85.00 (16.444)	67.42 (23.814)	78.15 (20.454)
Median	79.25	80.75	87.65	66.42	80.75
Min, Max	41.0, 106.0	40.0, 103.0	55.0, 103.0	40.0, 96.8	40.0, 106.0
> 24-27 months LTFU[b]					
% Complete	14.1	12.5	13.2	11.5	13.3
n	9	8	5	3	17
Mean (std dev)	82.13 (15.067)	71.02 (20.331)	73.97 (24.123)	66.11 (15.001)	76.90 (18.084)
Median	73.20	73.17	74.00	72.33	73.20
Min, Max	65.0, 106.0	44.0, 102.0	44.0, 102.0	49.0, 77.0	44.0, 106.0

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
% complete is calculated as 100*(C/N) where C is number of completers. A completer for total FACT-G assessments is defined as a patient who is a completer for all domains and who answered more than 80% questions out of the total 27 questions.
Higher scores indicate a better quality of life.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of FACT-G.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.20-fact_time.sas 19SEP2016: 17:48

Table 14.3.1.20
FACT-G Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Total

Visit	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
> 27-30 months LTFU[b]					
% Complete	15.6	9.4	13.2	3.8	12.5
n	10	6	5	1	16
Mean (std dev)	68.96 (19.599)	76.56 (18.327)	75.67 (20.345)	81.00	71.81 (18.891)
Median	65.70	77.25	73.50	81.00	72.17
Min, Max	42.8, 102.0	47.0, 102.8	47.0, 102.8	81.0, 81.0	42.8, 102.8
> 30 months LTFU[b]					
% Complete	7.8	12.5	15.8	7.7	10.2
n	5	8	6	2	13
Mean (std dev)	62.80 (17.612)	70.23 (14.628)	74.33 (12.258)	57.92 (18.503)	67.37 (15.569)
Median	65.00	71.00	76.00	57.92	71.00
Min, Max	41.0, 85.0	44.8, 89.0	56.0, 89.0	44.8, 71.0	41.0, 89.0

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
% complete is calculated as 100*(C/N) where C is number of completers. A completer for total FACT-G assessments is defined as a patient who is a completer for all domains and who answered more than 80% questions out of the total 27 questions.
Higher scores indicate a better quality of life.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of FACT-G.

Table 14.3.1.23D
EQ-5D-3L subscale Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Mobility

	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
Baseline[a]					
n	63	58	34	24	121
1: No Problem	44 (68.8)	37 (57.8)	21 (55.3)	16 (61.5)	81 (63.3)
2: Some Problems	18 (28.1)	20 (31.3)	13 (34.2)	7 (26.9)	38 (29.7)
3: Extreme Problems	1 (1.6)	1 (1.6)	0	1 (3.8)	2 (1.6)
Cycle 2					
n	54	49	32	17	103
1: No Problem	37 (57.8)	35 (54.7)	22 (57.9)	13 (50.0)	72 (56.3)
2: Some Problems	16 (25.0)	14 (21.9)	10 (26.3)	4 (15.4)	30 (23.4)
3: Extreme Problems	1 (1.6)	0	0	0	1 (< 1)
Cycle 4					
n	53	35	24	11	88
1: No Problem	36 (56.3)	24 (37.5)	18 (47.4)	6 (23.1)	60 (46.9)
2: Some Problems	17 (26.6)	11 (17.2)	6 (15.8)	5 (19.2)	28 (21.9)
3: Extreme Problems	0	0	0	0	0

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of EQ-5D-3L.

Table 14.3.1.23D
EQ-5D-3L subscale Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Mobility

	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
Cycle 6					
n	41	27	18	9	68
1: No Problem	28 (43.8)	16 (25.0)	12 (31.6)	4 (15.4)	44 (34.4)
2: Some Problems	13 (20.3)	11 (17.2)	6 (15.8)	5 (19.2)	24 (18.8)
3: Extreme Problems	0	0	0	0	0
Cycle 8					
n	39	15	12	3	54
1: No Problem	28 (43.8)	12 (18.8)	10 (26.3)	2 (7.7)	40 (31.3)
2: Some Problems	11 (17.2)	3 (4.7)	2 (5.3)	1 (3.8)	14 (10.9)
3: Extreme Problems	0	0	0	0	0
Cycle 10					
n	35	15	12	3	50
1: No Problem	24 (37.5)	11 (17.2)	9 (23.7)	2 (7.7)	35 (27.3)
2: Some Problems	11 (17.2)	4 (6.3)	3 (7.9)	1 (3.8)	15 (11.7)
3: Extreme Problems	0	0	0	0	0

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of EQ-5D-3L.

Table 14.3.1.23D
EQ-5D-3L subscale Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Mobility

	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
Cycle 12					
n	28	10	7	3	38
1: No Problem	15 (23.4)	7 (10.9)	5 (13.2)	2 (7.7)	22 (17.2)
2: Some Problems	13 (20.3)	3 (4.7)	2 (5.3)	1 (3.8)	16 (12.5)
3: Extreme Problems	0	0	0	0	0
Cycle 14					
n	27	6	4	2	33
1: No Problem	17 (26.6)	4 (6.3)	3 (7.9)	1 (3.8)	21 (16.4)
2: Some Problems	10 (15.6)	2 (3.1)	1 (2.6)	1 (3.8)	12 (9.4)
3: Extreme Problems	0	0	0	0	0
Cycle 16					
n	22	5	3	2	27
1: No Problem	15 (23.4)	3 (4.7)	2 (5.3)	1 (3.8)	18 (14.1)
2: Some Problems	7 (10.9)	2 (3.1)	1 (2.6)	1 (3.8)	9 (7.0)
3: Extreme Problems	0	0	0	0	0

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of EQ-5D-3L.

Table 14.3.1.23D
EQ-5D-3L subscale Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Mobility

	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
End of Treatment					
n	47	43	26	17	90
1: No Problem	22 (34.4)	29 (45.3)	21 (55.3)	8 (30.8)	51 (39.8)
2: Some Problems	25 (39.1)	13 (20.3)	5 (13.2)	8 (30.8)	38 (29.7)
3: Extreme Problems	0	1 (1.6)	0	1 (3.8)	1 (< 1)
> 3-6 months LTFU[b]					
n	2	2	1	1	4
1: No Problem	2 (3.1)	2 (3.1)	1 (2.6)	1 (3.8)	4 (3.1)
2: Some Problems	0	0	0	0	0
3: Extreme Problems	0	0	0	0	0
> 6-9 months LTFU[b]					
n	6	14	7	7	20
1: No Problem	1 (1.6)	11 (17.2)	7 (18.4)	4 (15.4)	12 (9.4)
2: Some Problems	5 (7.8)	3 (4.7)	0	3 (11.5)	8 (6.3)
3: Extreme Problems	0	0	0	0	0

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of EQ-5D-3L.

Table 14.3.1.23D
EQ-5D-3L subscale Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Mobility

	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
> 9-12 months LTFU[b]					
n	6	12	7	5	18
1: No Problem	2 (3.1)	9 (14.1)	7 (18.4)	2 (7.7)	11 (8.6)
2: Some Problems	4 (6.3)	3 (4.7)	0	3 (11.5)	7 (5.5)
3: Extreme Problems	0	0	0	0	0
> 12-15 months LTFU[b]					
n	19	18	12	6	37
1: No Problem	11 (17.2)	14 (21.9)	9 (23.7)	5 (19.2)	25 (19.5)
2: Some Problems	8 (12.5)	4 (6.3)	3 (7.9)	1 (3.8)	12 (9.4)
3: Extreme Problems	0	0	0	0	0
> 15-18 months LTFU[b]					
n	18	16	11	5	34
1: No Problem	13 (20.3)	10 (15.6)	8 (21.1)	2 (7.7)	23 (18.0)
2: Some Problems	5 (7.8)	6 (9.4)	3 (7.9)	3 (11.5)	11 (8.6)
3: Extreme Problems	0	0	0	0	0

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of EQ-5D-3L.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.23D-eq5d_ss.sas 19SEP2016: 17:49

Table 14.3.1.23D
EQ-5D-3L subscale Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Mobility

	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
> 18-21 months LTFU[b]					
n	14	12	8	4	26
1: No Problem	8 (12.5)	7 (10.9)	4 (10.5)	3 (11.5)	15 (11.7)
2: Some Problems	6 (9.4)	5 (7.8)	4 (10.5)	1 (3.8)	11 (8.6)
3: Extreme Problems	0	0	0	0	0
> 21-24 months LTFU[b]					
n	10	12	8	4	22
1: No Problem	5 (7.8)	8 (12.5)	6 (15.8)	2 (7.7)	13 (10.2)
2: Some Problems	5 (7.8)	4 (6.3)	2 (5.3)	2 (7.7)	9 (7.0)
3: Extreme Problems	0	0	0	0	0
> 24-27 months LTFU[b]					
n	9	8	5	3	17
1: No Problem	7 (10.9)	5 (7.8)	3 (7.9)	2 (7.7)	12 (9.4)
2: Some Problems	2 (3.1)	3 (4.7)	2 (5.3)	1 (3.8)	5 (3.9)
3: Extreme Problems	0	0	0	0	0

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of EQ-5D-3L.

Table 14.3.1.23D
EQ-5D-3L subscale Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Mobility

	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
> 27-30 months LTFU[b]					
n	10	6	5	1	16
1: No Problem	7 (10.9)	5 (7.8)	4 (10.5)	1 (3.8)	12 (9.4)
2: Some Problems	3 (4.7)	1 (1.6)	1 (2.6)	0	4 (3.1)
3: Extreme Problems	0	0	0	0	0
> 30 months LTFU[b]					
n	5	8	6	2	13
1: No Problem	3 (4.7)	6 (9.4)	5 (13.2)	1 (3.8)	9 (7.0)
2: Some Problems	1 (1.6)	2 (3.1)	1 (2.6)	1 (3.8)	3 (2.3)
3: Extreme Problems	1 (1.6)	0	0	0	1 (< 1)

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of EQ-5D-3L.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.23D-eq5d_ss.sas 19SEP2016: 17:49

Table 14.3.1.23D
EQ-5D-3L subscale Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Self-Care

	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
Baseline[a]					
n	62	58	34	24	120
1: No Problem	55 (85.9)	46 (71.9)	27 (71.1)	19 (73.1)	101 (78.9)
2: Some Problems	6 (9.4)	11 (17.2)	7 (18.4)	4 (15.4)	17 (13.3)
3: Extreme Problems	1 (1.6)	1 (1.6)	0	1 (3.8)	2 (1.6)
Cycle 2					
n	55	49	32	17	104
1: No Problem	51 (79.7)	42 (65.6)	26 (68.4)	16 (61.5)	93 (72.7)
2: Some Problems	3 (4.7)	7 (10.9)	6 (15.8)	1 (3.8)	10 (7.8)
3: Extreme Problems	1 (1.6)	0	0	0	1 (< 1)
Cycle 4					
n	52	35	24	11	87
1: No Problem	47 (73.4)	30 (46.9)	22 (57.9)	8 (30.8)	77 (60.2)
2: Some Problems	5 (7.8)	5 (7.8)	2 (5.3)	3 (11.5)	10 (7.8)
3: Extreme Problems	0	0	0	0	0

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of EQ-5D-3L.

Table 14.3.1.23D
EQ-5D-3L subscale Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Self-Care

	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
Cycle 6					
n	41	27	18	9	68
1: No Problem	36 (56.3)	24 (37.5)	15 (39.5)	9 (34.6)	60 (46.9)
2: Some Problems	5 (7.8)	2 (3.1)	2 (5.3)	0	7 (5.5)
3: Extreme Problems	0	1 (1.6)	1 (2.6)	0	1 (< 1)
Cycle 8					
n	39	15	12	3	54
1: No Problem	35 (54.7)	14 (21.9)	11 (28.9)	3 (11.5)	49 (38.3)
2: Some Problems	4 (6.3)	1 (1.6)	1 (2.6)	0	5 (3.9)
3: Extreme Problems	0	0	0	0	0
Cycle 10					
n	35	15	12	3	50
1: No Problem	33 (51.6)	14 (21.9)	11 (28.9)	3 (11.5)	47 (36.7)
2: Some Problems	2 (3.1)	1 (1.6)	1 (2.6)	0	3 (2.3)
3: Extreme Problems	0	0	0	0	0

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of EQ-5D-3L.

Table 14.3.1.23D
EQ-5D-3L subscale Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Self-Care

	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
Cycle 12					
n	28	10	7	3	38
1: No Problem	25 (39.1)	9 (14.1)	6 (15.8)	3 (11.5)	34 (26.6)
2: Some Problems	3 (4.7)	1 (1.6)	1 (2.6)	0	4 (3.1)
3: Extreme Problems	0	0	0	0	0
Cycle 14					
n	27	6	4	2	33
1: No Problem	24 (37.5)	6 (9.4)	4 (10.5)	2 (7.7)	30 (23.4)
2: Some Problems	3 (4.7)	0	0	0	3 (2.3)
3: Extreme Problems	0	0	0	0	0
Cycle 16					
n	22	5	3	2	27
1: No Problem	18 (28.1)	5 (7.8)	3 (7.9)	2 (7.7)	23 (18.0)
2: Some Problems	4 (6.3)	0	0	0	4 (3.1)
3: Extreme Problems	0	0	0	0	0

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of EQ-5D-3L.

Table 14.3.1.23D
EQ-5D-3L subscale Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Self-Care

	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
End of Treatment					
n	47	43	26	17	90
1: No Problem	40 (62.5)	34 (53.1)	25 (65.8)	9 (34.6)	74 (57.8)
2: Some Problems	7 (10.9)	8 (12.5)	1 (2.6)	7 (26.9)	15 (11.7)
3: Extreme Problems	0	1 (1.6)	0	1 (3.8)	1 (< 1)
> 3-6 months LTFU[b]					
n	2	2	1	1	4
1: No Problem	2 (3.1)	2 (3.1)	1 (2.6)	1 (3.8)	4 (3.1)
2: Some Problems	0	0	0	0	0
3: Extreme Problems	0	0	0	0	0
> 6-9 months LTFU[b]					
n	6	14	7	7	20
1: No Problem	6 (9.4)	10 (15.6)	6 (15.8)	4 (15.4)	16 (12.5)
2: Some Problems	0	4 (6.3)	1 (2.6)	3 (11.5)	4 (3.1)
3: Extreme Problems	0	0	0	0	0

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of EQ-5D-3L.

Table 14.3.1.23D
EQ-5D-3L subscale Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Self-Care

	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
> 9-12 months LTFU[b]					
n	6	12	7	5	18
1: No Problem	4 (6.3)	9 (14.1)	7 (18.4)	2 (7.7)	13 (10.2)
2: Some Problems	2 (3.1)	3 (4.7)	0	3 (11.5)	5 (3.9)
3: Extreme Problems	0	0	0	0	0
> 12-15 months LTFU[b]					
n	19	18	12	6	37
1: No Problem	17 (26.6)	16 (25.0)	12 (31.6)	4 (15.4)	33 (25.8)
2: Some Problems	2 (3.1)	2 (3.1)	0	2 (7.7)	4 (3.1)
3: Extreme Problems	0	0	0	0	0
> 15-18 months LTFU[b]					
n	18	16	11	5	34
1: No Problem	18 (28.1)	15 (23.4)	11 (28.9)	4 (15.4)	33 (25.8)
2: Some Problems	0	1 (1.6)	0	1 (3.8)	1 (< 1)
3: Extreme Problems	0	0	0	0	0

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of EQ-5D-3L.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.23D-eq5d_ss.sas 19SEP2016: 17:49

Table 14.3.1.23D
EQ-5D-3L subscale Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Self-Care

	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
> 18-21 months LTFU[b]					
n	14	12	8	4	26
1: No Problem	12 (18.8)	9 (14.1)	7 (18.4)	2 (7.7)	21 (16.4)
2: Some Problems	2 (3.1)	3 (4.7)	1 (2.6)	2 (7.7)	5 (3.9)
3: Extreme Problems	0	0	0	0	0
> 21-24 months LTFU[b]					
n	10	12	8	4	22
1: No Problem	9 (14.1)	10 (15.6)	8 (21.1)	2 (7.7)	19 (14.8)
2: Some Problems	1 (1.6)	2 (3.1)	0	2 (7.7)	3 (2.3)
3: Extreme Problems	0	0	0	0	0
> 24-27 months LTFU[b]					
n	9	8	5	3	17
1: No Problem	9 (14.1)	7 (10.9)	5 (13.2)	2 (7.7)	16 (12.5)
2: Some Problems	0	1 (1.6)	0	1 (3.8)	1 (< 1)
3: Extreme Problems	0	0	0	0	0

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of EQ-5D-3L.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.23D-eq5d_ss.sas 19SEP2016: 17:49

Table 14.3.1.23D
EQ-5D-3L subscale Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Self-Care

	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
> 27-30 months LTFU[b]					
n	10	6	5	1	16
1: No Problem	8 (12.5)	5 (7.8)	4 (10.5)	1 (3.8)	13 (10.2)
2: Some Problems	2 (3.1)	1 (1.6)	1 (2.6)	0	3 (2.3)
3: Extreme Problems	0	0	0	0	0
> 30 months LTFU[b]					
n	5	8	6	2	13
1: No Problem	2 (3.1)	7 (10.9)	5 (13.2)	2 (7.7)	9 (7.0)
2: Some Problems	3 (4.7)	1 (1.6)	1 (2.6)	0	4 (3.1)
3: Extreme Problems	0	0	0	0	0

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of EQ-5D-3L.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.23D-eq5d_ss.sas 19SEP2016: 17:49

Table 14.3.1.23D
EQ-5D-3L subscale Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Usual Activities

	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
Baseline[a]					
n	62	58	34	24	120
1: No Problem	31 (48.4)	31 (48.4)	18 (47.4)	13 (50.0)	62 (48.4)
2: Some Problems	25 (39.1)	20 (31.3)	13 (34.2)	7 (26.9)	45 (35.2)
3: Extreme Problems	6 (9.4)	7 (10.9)	3 (7.9)	4 (15.4)	13 (10.2)
Cycle 2					
n	55	48	32	16	103
1: No Problem	28 (43.8)	25 (39.1)	15 (39.5)	10 (38.5)	53 (41.4)
2: Some Problems	24 (37.5)	21 (32.8)	15 (39.5)	6 (23.1)	45 (35.2)
3: Extreme Problems	3 (4.7)	2 (3.1)	2 (5.3)	0	5 (3.9)
Cycle 4					
n	52	35	24	11	87
1: No Problem	30 (46.9)	18 (28.1)	14 (36.8)	4 (15.4)	48 (37.5)
2: Some Problems	19 (29.7)	16 (25.0)	10 (26.3)	6 (23.1)	35 (27.3)
3: Extreme Problems	3 (4.7)	1 (1.6)	0	1 (3.8)	4 (3.1)

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of EQ-5D-3L.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.23D-eq5d_ss.sas 19SEP2016: 17:49

Table 14.3.1.23D
EQ-5D-3L subscale Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Usual Activities

	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
Cycle 6					
n	41	27	18	9	68
1: No Problem	25 (39.1)	15 (23.4)	11 (28.9)	4 (15.4)	40 (31.3)
2: Some Problems	15 (23.4)	12 (18.8)	7 (18.4)	5 (19.2)	27 (21.1)
3: Extreme Problems	1 (1.6)	0	0	0	1 (< 1)
Cycle 8					
n	39	15	12	3	54
1: No Problem	28 (43.8)	9 (14.1)	8 (21.1)	1 (3.8)	37 (28.9)
2: Some Problems	10 (15.6)	6 (9.4)	4 (10.5)	2 (7.7)	16 (12.5)
3: Extreme Problems	1 (1.6)	0	0	0	1 (< 1)
Cycle 10					
n	35	15	12	3	50
1: No Problem	18 (28.1)	9 (14.1)	7 (18.4)	2 (7.7)	27 (21.1)
2: Some Problems	16 (25.0)	5 (7.8)	5 (13.2)	0	21 (16.4)
3: Extreme Problems	1 (1.6)	1 (1.6)	0	1 (3.8)	2 (1.6)

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of EQ-5D-3L.

Table 14.3.1.23D
EQ-5D-3L subscale Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Usual Activities

	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
Cycle 12					
n	28	10	7	3	38
1: No Problem	15 (23.4)	6 (9.4)	5 (13.2)	1 (3.8)	21 (16.4)
2: Some Problems	12 (18.8)	4 (6.3)	2 (5.3)	2 (7.7)	16 (12.5)
3: Extreme Problems	1 (1.6)	0	0	0	1 (< 1)
Cycle 14					
n	27	6	4	2	33
1: No Problem	16 (25.0)	4 (6.3)	3 (7.9)	1 (3.8)	20 (15.6)
2: Some Problems	10 (15.6)	2 (3.1)	1 (2.6)	1 (3.8)	12 (9.4)
3: Extreme Problems	1 (1.6)	0	0	0	1 (< 1)
Cycle 16					
n	22	5	3	2	27
1: No Problem	14 (21.9)	3 (4.7)	2 (5.3)	1 (3.8)	17 (13.3)
2: Some Problems	7 (10.9)	2 (3.1)	1 (2.6)	1 (3.8)	9 (7.0)
3: Extreme Problems	1 (1.6)	0	0	0	1 (< 1)

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of EQ-5D-3L.

Table 14.3.1.23D
EQ-5D-3L subscale Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Usual Activities

	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
End of Treatment					
n	47	43	26	17	90
1: No Problem	24 (37.5)	20 (31.3)	16 (42.1)	4 (15.4)	44 (34.4)
2: Some Problems	21 (32.8)	22 (34.4)	10 (26.3)	12 (46.2)	43 (33.6)
3: Extreme Problems	2 (3.1)	1 (1.6)	0	1 (3.8)	3 (2.3)
> 3-6 months LTFU[b]					
n	2	2	1	1	4
1: No Problem	2 (3.1)	2 (3.1)	1 (2.6)	1 (3.8)	4 (3.1)
2: Some Problems	0	0	0	0	0
3: Extreme Problems	0	0	0	0	0
> 6-9 months LTFU[b]					
n	6	14	7	7	20
1: No Problem	2 (3.1)	5 (7.8)	3 (7.9)	2 (7.7)	7 (5.5)
2: Some Problems	4 (6.3)	8 (12.5)	4 (10.5)	4 (15.4)	12 (9.4)
3: Extreme Problems	0	1 (1.6)	0	1 (3.8)	1 (< 1)

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of EQ-5D-3L.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.23D-eq5d_ss.sas 19SEP2016: 17:49

Table 14.3.1.23D
EQ-5D-3L subscale Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Usual Activities

	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
> 9-12 months LTFU[b]					
n	6	12	7	5	18
1: No Problem	3 (4.7)	6 (9.4)	5 (13.2)	1 (3.8)	9 (7.0)
2: Some Problems	2 (3.1)	5 (7.8)	2 (5.3)	3 (11.5)	7 (5.5)
3: Extreme Problems	1 (1.6)	1 (1.6)	0	1 (3.8)	2 (1.6)
> 12-15 months LTFU[b]					
n	19	18	12	6	37
1: No Problem	10 (15.6)	9 (14.1)	8 (21.1)	1 (3.8)	19 (14.8)
2: Some Problems	8 (12.5)	8 (12.5)	4 (10.5)	4 (15.4)	16 (12.5)
3: Extreme Problems	1 (1.6)	1 (1.6)	0	1 (3.8)	2 (1.6)
> 15-18 months LTFU[b]					
n	18	15	10	5	33
1: No Problem	14 (21.9)	9 (14.1)	7 (18.4)	2 (7.7)	23 (18.0)
2: Some Problems	4 (6.3)	6 (9.4)	3 (7.9)	3 (11.5)	10 (7.8)
3: Extreme Problems	0	0	0	0	0

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of EQ-5D-3L.

Table 14.3.1.23D
EQ-5D-3L subscale Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Usual Activities

	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
> 18-21 months LTFU[b]					
n	14	12	8	4	26
1: No Problem	10 (15.6)	7 (10.9)	4 (10.5)	3 (11.5)	17 (13.3)
2: Some Problems	4 (6.3)	5 (7.8)	4 (10.5)	1 (3.8)	9 (7.0)
3: Extreme Problems	0	0	0	0	0
> 21-24 months LTFU[b]					
n	10	12	8	4	22
1: No Problem	5 (7.8)	7 (10.9)	6 (15.8)	1 (3.8)	12 (9.4)
2: Some Problems	5 (7.8)	5 (7.8)	2 (5.3)	3 (11.5)	10 (7.8)
3: Extreme Problems	0	0	0	0	0
> 24-27 months LTFU[b]					
n	9	8	5	3	17
1: No Problem	6 (9.4)	4 (6.3)	2 (5.3)	2 (7.7)	10 (7.8)
2: Some Problems	3 (4.7)	3 (4.7)	2 (5.3)	1 (3.8)	6 (4.7)
3: Extreme Problems	0	1 (1.6)	1 (2.6)	0	1 (< 1)

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of EQ-5D-3L.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.23D-eq5d_ss.sas 19SEP2016: 17:49

Table 14.3.1.23D
EQ-5D-3L subscale Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Usual Activities

	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
> 27-30 months LTFU[b]					
n	10	6	5	1	16
1: No Problem	4 (6.3)	4 (6.3)	3 (7.9)	1 (3.8)	8 (6.3)
2: Some Problems	6 (9.4)	1 (1.6)	1 (2.6)	0	7 (5.5)
3: Extreme Problems	0	1 (1.6)	1 (2.6)	0	1 (< 1)
> 30 months LTFU[b]					
n	5	8	6	2	13
1: No Problem	1 (1.6)	5 (7.8)	4 (10.5)	1 (3.8)	6 (4.7)
2: Some Problems	3 (4.7)	3 (4.7)	2 (5.3)	1 (3.8)	6 (4.7)
3: Extreme Problems	1 (1.6)	0	0	0	1 (< 1)

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of EQ-5D-3L.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.23D-eq5d_ss.sas 19SEP2016: 17:49

Table 14.3.1.23D
EQ-5D-3L subscale Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Pain/Discomfort

	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
Baseline[a]					
n	63	57	33	24	120
1: No Problem	17 (26.6)	16 (25.0)	10 (26.3)	6 (23.1)	33 (25.8)
2: Some Problems	40 (62.5)	34 (53.1)	22 (57.9)	12 (46.2)	74 (57.8)
3: Extreme Problems	6 (9.4)	7 (10.9)	1 (2.6)	6 (23.1)	13 (10.2)
Cycle 2					
n	55	49	32	17	104
1: No Problem	12 (18.8)	15 (23.4)	12 (31.6)	3 (11.5)	27 (21.1)
2: Some Problems	36 (56.3)	30 (46.9)	19 (50.0)	11 (42.3)	66 (51.6)
3: Extreme Problems	7 (10.9)	4 (6.3)	1 (2.6)	3 (11.5)	11 (8.6)
Cycle 4					
n	52	35	24	11	87
1: No Problem	20 (31.3)	10 (15.6)	8 (21.1)	2 (7.7)	30 (23.4)
2: Some Problems	30 (46.9)	22 (34.4)	16 (42.1)	6 (23.1)	52 (40.6)
3: Extreme Problems	2 (3.1)	3 (4.7)	0	3 (11.5)	5 (3.9)

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of EQ-5D-3L.

Table 14.3.1.23D
EQ-5D-3L subscale Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Pain/Discomfort

	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
Cycle 6					
n	41	27	18	9	68
1: No Problem	16 (25.0)	7 (10.9)	6 (15.8)	1 (3.8)	23 (18.0)
2: Some Problems	23 (35.9)	18 (28.1)	12 (31.6)	6 (23.1)	41 (32.0)
3: Extreme Problems	2 (3.1)	2 (3.1)	0	2 (7.7)	4 (3.1)
Cycle 8					
n	38	15	12	3	53
1: No Problem	19 (29.7)	4 (6.3)	4 (10.5)	0	23 (18.0)
2: Some Problems	19 (29.7)	10 (15.6)	7 (18.4)	3 (11.5)	29 (22.7)
3: Extreme Problems	0	1 (1.6)	1 (2.6)	0	1 (< 1)
Cycle 10					
n	35	15	12	3	50
1: No Problem	15 (23.4)	5 (7.8)	5 (13.2)	0	20 (15.6)
2: Some Problems	19 (29.7)	10 (15.6)	7 (18.4)	3 (11.5)	29 (22.7)
3: Extreme Problems	1 (1.6)	0	0	0	1 (< 1)

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of EQ-5D-3L.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.23D-eq5d_ss.sas 19SEP2016: 17:49

Table 14.3.1.23D
EQ-5D-3L subscale Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Pain/Discomfort

	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
Cycle 12					
n	28	10	7	3	38
1: No Problem	10 (15.6)	5 (7.8)	5 (13.2)	0	15 (11.7)
2: Some Problems	16 (25.0)	5 (7.8)	2 (5.3)	3 (11.5)	21 (16.4)
3: Extreme Problems	2 (3.1)	0	0	0	2 (1.6)
Cycle 14					
n	27	6	4	2	33
1: No Problem	11 (17.2)	3 (4.7)	3 (7.9)	0	14 (10.9)
2: Some Problems	15 (23.4)	3 (4.7)	1 (2.6)	2 (7.7)	18 (14.1)
3: Extreme Problems	1 (1.6)	0	0	0	1 (< 1)
Cycle 16					
n	22	5	3	2	27
1: No Problem	7 (10.9)	3 (4.7)	2 (5.3)	1 (3.8)	10 (7.8)
2: Some Problems	13 (20.3)	2 (3.1)	1 (2.6)	1 (3.8)	15 (11.7)
3: Extreme Problems	2 (3.1)	0	0	0	2 (1.6)

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of EQ-5D-3L.

Table 14.3.1.23D
EQ-5D-3L subscale Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Pain/Discomfort

	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
End of Treatment					
n	47	43	26	17	90
1: No Problem	16 (25.0)	14 (21.9)	12 (31.6)	2 (7.7)	30 (23.4)
2: Some Problems	29 (45.3)	23 (35.9)	14 (36.8)	9 (34.6)	52 (40.6)
3: Extreme Problems	2 (3.1)	6 (9.4)	0	6 (23.1)	8 (6.3)
> 3-6 months LTFU[b]					
n	2	2	1	1	4
1: No Problem	2 (3.1)	2 (3.1)	1 (2.6)	1 (3.8)	4 (3.1)
2: Some Problems	0	0	0	0	0
3: Extreme Problems	0	0	0	0	0
> 6-9 months LTFU[b]					
n	6	14	7	7	20
1: No Problem	2 (3.1)	4 (6.3)	3 (7.9)	1 (3.8)	6 (4.7)
2: Some Problems	4 (6.3)	9 (14.1)	4 (10.5)	5 (19.2)	13 (10.2)
3: Extreme Problems	0	1 (1.6)	0	1 (3.8)	1 (< 1)

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of EQ-5D-3L.

Table 14.3.1.23D
EQ-5D-3L subscale Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Pain/Discomfort

	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
> 9-12 months LTFU[b]					
n	6	12	7	5	18
1: No Problem	3 (4.7)	7 (10.9)	6 (15.8)	1 (3.8)	10 (7.8)
2: Some Problems	3 (4.7)	3 (4.7)	1 (2.6)	2 (7.7)	6 (4.7)
3: Extreme Problems	0	2 (3.1)	0	2 (7.7)	2 (1.6)
> 12-15 months LTFU[b]					
n	19	18	12	6	37
1: No Problem	8 (12.5)	7 (10.9)	5 (13.2)	2 (7.7)	15 (11.7)
2: Some Problems	10 (15.6)	9 (14.1)	6 (15.8)	3 (11.5)	19 (14.8)
3: Extreme Problems	1 (1.6)	2 (3.1)	1 (2.6)	1 (3.8)	3 (2.3)
> 15-18 months LTFU[b]					
n	18	16	11	5	34
1: No Problem	8 (12.5)	6 (9.4)	5 (13.2)	1 (3.8)	14 (10.9)
2: Some Problems	9 (14.1)	8 (12.5)	5 (13.2)	3 (11.5)	17 (13.3)
3: Extreme Problems	1 (1.6)	2 (3.1)	1 (2.6)	1 (3.8)	3 (2.3)

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of EQ-5D-3L.

Table 14.3.1.23D
EQ-5D-3L subscale Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Pain/Discomfort

	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
> 18-21 months LTFU[b]					
n	14	12	8	4	26
1: No Problem	6 (9.4)	5 (7.8)	3 (7.9)	2 (7.7)	11 (8.6)
2: Some Problems	8 (12.5)	4 (6.3)	3 (7.9)	1 (3.8)	12 (9.4)
3: Extreme Problems	0	3 (4.7)	2 (5.3)	1 (3.8)	3 (2.3)
> 21-24 months LTFU[b]					
n	10	12	8	4	22
1: No Problem	3 (4.7)	7 (10.9)	6 (15.8)	1 (3.8)	10 (7.8)
2: Some Problems	7 (10.9)	3 (4.7)	2 (5.3)	1 (3.8)	10 (7.8)
3: Extreme Problems	0	2 (3.1)	0	2 (7.7)	2 (1.6)
> 24-27 months LTFU[b]					
n	9	8	5	3	17
1: No Problem	3 (4.7)	3 (4.7)	2 (5.3)	1 (3.8)	6 (4.7)
2: Some Problems	6 (9.4)	4 (6.3)	3 (7.9)	1 (3.8)	10 (7.8)
3: Extreme Problems	0	1 (1.6)	0	1 (3.8)	1 (< 1)

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of EQ-5D-3L.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.23D-eq5d_ss.sas 19SEP2016: 17:49

Table 14.3.1.23D
EQ-5D-3L subscale Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Pain/Discomfort

	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
> 27-30 months LTFU[b]					
n	10	6	5	1	16
1: No Problem	4 (6.3)	3 (4.7)	2 (5.3)	1 (3.8)	7 (5.5)
2: Some Problems	5 (7.8)	2 (3.1)	2 (5.3)	0	7 (5.5)
3: Extreme Problems	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (2.6)	0	2 (1.6)
> 30 months LTFU[b]					
n	5	8	6	2	13
1: No Problem	1 (1.6)	4 (6.3)	3 (7.9)	1 (3.8)	5 (3.9)
2: Some Problems	3 (4.7)	4 (6.3)	3 (7.9)	1 (3.8)	7 (5.5)
3: Extreme Problems	1 (1.6)	0	0	0	1 (< 1)

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of EQ-5D-3L.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.23D-eq5d_ss.sas 19SEP2016: 17:49

Table 14.3.1.23D
EQ-5D-3L subscale Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Anxiety/Depression

	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
Baseline[a]					
n	62	57	34	23	119
1: No Problem	30 (46.9)	26 (40.6)	17 (44.7)	9 (34.6)	56 (43.8)
2: Some Problems	31 (48.4)	29 (45.3)	17 (44.7)	12 (46.2)	60 (46.9)
3: Extreme Problems	1 (1.6)	2 (3.1)	0	2 (7.7)	3 (2.3)
Cycle 2					
n	55	49	32	17	104
1: No Problem	23 (35.9)	29 (45.3)	20 (52.6)	9 (34.6)	52 (40.6)
2: Some Problems	28 (43.8)	19 (29.7)	12 (31.6)	7 (26.9)	47 (36.7)
3: Extreme Problems	4 (6.3)	1 (1.6)	0	1 (3.8)	5 (3.9)
Cycle 4					
n	52	35	24	11	87
1: No Problem	26 (40.6)	22 (34.4)	17 (44.7)	5 (19.2)	48 (37.5)
2: Some Problems	25 (39.1)	11 (17.2)	6 (15.8)	5 (19.2)	36 (28.1)
3: Extreme Problems	1 (1.6)	2 (3.1)	1 (2.6)	1 (3.8)	3 (2.3)

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of EQ-5D-3L.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.23D-eq5d_ss.sas 19SEP2016: 17:49

Table 14.3.1.23D
EQ-5D-3L subscale Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Anxiety/Depression

	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
Cycle 6					
n	41	27	18	9	68
1: No Problem	18 (28.1)	16 (25.0)	12 (31.6)	4 (15.4)	34 (26.6)
2: Some Problems	23 (35.9)	9 (14.1)	5 (13.2)	4 (15.4)	32 (25.0)
3: Extreme Problems	0	2 (3.1)	1 (2.6)	1 (3.8)	2 (1.6)
Cycle 8					
n	39	15	12	3	54
1: No Problem	25 (39.1)	11 (17.2)	10 (26.3)	1 (3.8)	36 (28.1)
2: Some Problems	14 (21.9)	4 (6.3)	2 (5.3)	2 (7.7)	18 (14.1)
3: Extreme Problems	0	0	0	0	0
Cycle 10					
n	35	15	12	3	50
1: No Problem	17 (26.6)	9 (14.1)	7 (18.4)	2 (7.7)	26 (20.3)
2: Some Problems	18 (28.1)	6 (9.4)	5 (13.2)	1 (3.8)	24 (18.8)
3: Extreme Problems	0	0	0	0	0

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of EQ-5D-3L.

Table 14.3.1.23D
EQ-5D-3L subscale Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Anxiety/Depression

	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
Cycle 12					
n	28	10	7	3	38
1: No Problem	17 (26.6)	7 (10.9)	5 (13.2)	2 (7.7)	24 (18.8)
2: Some Problems	11 (17.2)	3 (4.7)	2 (5.3)	1 (3.8)	14 (10.9)
3: Extreme Problems	0	0	0	0	0
Cycle 14					
n	27	6	4	2	33
1: No Problem	14 (21.9)	6 (9.4)	4 (10.5)	2 (7.7)	20 (15.6)
2: Some Problems	12 (18.8)	0	0	0	12 (9.4)
3: Extreme Problems	1 (1.6)	0	0	0	1 (< 1)
Cycle 16					
n	22	5	3	2	27
1: No Problem	10 (15.6)	5 (7.8)	3 (7.9)	2 (7.7)	15 (11.7)
2: Some Problems	12 (18.8)	0	0	0	12 (9.4)
3: Extreme Problems	0	0	0	0	0

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of EQ-5D-3L.

Table 14.3.1.23D
EQ-5D-3L subscale Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Anxiety/Depression

	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
End of Treatment					
n	47	43	26	17	90
1: No Problem	25 (39.1)	22 (34.4)	16 (42.1)	6 (23.1)	47 (36.7)
2: Some Problems	22 (34.4)	18 (28.1)	9 (23.7)	9 (34.6)	40 (31.3)
3: Extreme Problems	0	3 (4.7)	1 (2.6)	2 (7.7)	3 (2.3)
> 3-6 months LTFU[b]					
n	2	2	1	1	4
1: No Problem	1 (1.6)	2 (3.1)	1 (2.6)	1 (3.8)	3 (2.3)
2: Some Problems	1 (1.6)	0	0	0	1 (< 1)
3: Extreme Problems	0	0	0	0	0
> 6-9 months LTFU[b]					
n	6	14	7	7	20
1: No Problem	3 (4.7)	6 (9.4)	4 (10.5)	2 (7.7)	9 (7.0)
2: Some Problems	3 (4.7)	8 (12.5)	3 (7.9)	5 (19.2)	11 (8.6)
3: Extreme Problems	0	0	0	0	0

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of EQ-5D-3L.

Table 14.3.1.23D
EQ-5D-3L subscale Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Anxiety/Depression

	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
> 9-12 months LTFU[b]					
n	6	11	7	4	17
1: No Problem	3 (4.7)	8 (12.5)	7 (18.4)	1 (3.8)	11 (8.6)
2: Some Problems	3 (4.7)	3 (4.7)	0	3 (11.5)	6 (4.7)
3: Extreme Problems	0	0	0	0	0
> 12-15 months LTFU[b]					
n	19	18	12	6	37
1: No Problem	8 (12.5)	11 (17.2)	9 (23.7)	2 (7.7)	19 (14.8)
2: Some Problems	11 (17.2)	7 (10.9)	3 (7.9)	4 (15.4)	18 (14.1)
3: Extreme Problems	0	0	0	0	0
> 15-18 months LTFU[b]					
n	18	16	11	5	34
1: No Problem	11 (17.2)	9 (14.1)	7 (18.4)	2 (7.7)	20 (15.6)
2: Some Problems	7 (10.9)	7 (10.9)	4 (10.5)	3 (11.5)	14 (10.9)
3: Extreme Problems	0	0	0	0	0

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of EQ-5D-3L.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.23D-eq5d_ss.sas 19SEP2016: 17:49

Table 14.3.1.23D
EQ-5D-3L subscale Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Anxiety/Depression

	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
> 18-21 months LTFU[b]					
n	14	12	8	4	26
1: No Problem	8 (12.5)	7 (10.9)	6 (15.8)	1 (3.8)	15 (11.7)
2: Some Problems	6 (9.4)	5 (7.8)	2 (5.3)	3 (11.5)	11 (8.6)
3: Extreme Problems	0	0	0	0	0
> 21-24 months LTFU[b]					
n	10	12	8	4	22
1: No Problem	6 (9.4)	8 (12.5)	7 (18.4)	1 (3.8)	14 (10.9)
2: Some Problems	4 (6.3)	4 (6.3)	1 (2.6)	3 (11.5)	8 (6.3)
3: Extreme Problems	0	0	0	0	0
> 24-27 months LTFU[b]					
n	9	8	5	3	17
1: No Problem	5 (7.8)	2 (3.1)	2 (5.3)	0	7 (5.5)
2: Some Problems	2 (3.1)	6 (9.4)	3 (7.9)	3 (11.5)	8 (6.3)
3: Extreme Problems	2 (3.1)	0	0	0	2 (1.6)

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of EQ-5D-3L.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.23D-eq5d_ss.sas 19SEP2016: 17:49

Table 14.3.1.23D
EQ-5D-3L subscale Score Measured Over Time
ITT Population

Domain: Anxiety/Depression

	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Bexarotene N=38	Methotrexate N=26	Total N=128
> 27-30 months LTFU[b]					
n	10	6	5	1	16
1: No Problem	3 (4.7)	3 (4.7)	3 (7.9)	0	6 (4.7)
2: Some Problems	7 (10.9)	3 (4.7)	2 (5.3)	1 (3.8)	10 (7.8)
3: Extreme Problems	0	0	0	0	0
> 30 months LTFU[b]					
n	5	8	6	2	13
1: No Problem	1 (1.6)	3 (4.7)	3 (7.9)	0	4 (3.1)
2: Some Problems	4 (6.3)	5 (7.8)	3 (7.9)	2 (7.7)	9 (7.0)
3: Extreme Problems	0	0	0	0	0

a Baseline is defined as the value collected at the time closest to, but prior to, the start of study drug administration.
b Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
The above ITT analyses include data from a Greek-speaking patient in the US, wherein PROs at each time point were collected through a translator using validated English versions of EQ-5D-3L.

Table 14.3.1.25C
Compliance with EQ-5D-3L Assessments Over Time
ITT Population

	Brentuximab Vedotin N=64		Methotrexate or Bexarotene N=64		Bexarotene N=38		Methotrexate N=26		Total N=128	
Study Visit	Expected n	Received n (%)	Expected n	Received n (%)	Expected n	Received n (%)	Expected n	Received n (%)	Expected n	Received n (%)
Cycle 1 Day 1	64	63 (98.4)	63	60 (95.2)	38	36 (94.7)	25	24 (96.0)	127	123 (96.9)
Cycle 2 Day 1	60	55 (91.7)	57	50 (87.7)	35	32 (91.4)	22	18 (81.8)	117	105 (89.7)
Cycle 4 Day 1	55	53 (96.4)	36	35 (97.2)	24	24 (100)	12	11 (91.7)	91	88 (96.7)
Cycle 6 Day 1	46	42 (91.3)	30	27 (90.0)	19	18 (94.7)	11	9 (81.8)	76	69 (90.8)
Cycle 8 Day 1	41	39 (95.1)	16	15 (93.8)	13	12 (92.3)	3	3 (100)	57	54 (94.7)
Cycle 10 Day 1	38	36 (94.7)	15	15 (100)	12	12 (100)	3	3 (100)	53	51 (96.2)
Cycle 12 Day 1	33	28 (84.8)	10	10 (100)	7	7 (100)	3	3 (100)	43	38 (88.4)
Cycle 14 Day 1	27	27 (100)	6	6 (100)	4	4 (100)	2	2 (100)	33	33 (100)
Cycle 16 Day 1	23	22 (95.7)	5	5 (100)	3	3 (100)	2	2 (100)	28	27 (96.4)
End of Treatment	57	47 (82.5)	60	43 (71.7)	36	26 (72.2)	24	17 (70.8)	117	90 (76.9)
0-3 months LTFU[a]	0	0	2	0	0	0	2	0	2	0
> 3-6 months LTFU[a]	5	2 (40.0)	15	2 (13.3)	8	1 (12.5)	7	1 (14.3)	20	4 (20.0)
> 6-9 months LTFU[a]	18	6 (33.3)	25	14 (56.0)	14	7 (50.0)	11	7 (63.6)	43	20 (46.5)
> 9-12 months LTFU[a]	18	6 (33.3)	28	12 (42.9)	16	7 (43.8)	12	5 (41.7)	46	18 (39.1)
> 12-15 months LTFU[a]	36	19 (52.8)	28	18 (64.3)	17	12 (70.6)	11	6 (54.5)	64	37 (57.8)
> 15-18 months LTFU[a]	34	18 (52.9)	27	16 (59.3)	18	11 (61.1)	9	5 (55.6)	61	34 (55.7)
> 18-21 months LTFU[a]	26	15 (57.7)	24	12 (50.0)	17	8 (47.1)	7	4 (57.1)	50	27 (54.0)
> 21-24 months LTFU[a]	24	10 (41.7)	21	12 (57.1)	14	8 (57.1)	7	4 (57.1)	45	22 (48.9)
> 24-27 months LTFU[a]	20	10 (50.0)	14	8 (57.1)	9	5 (55.6)	5	3 (60.0)	34	18 (52.9)
> 27-30 months LTFU[a]	19	11 (57.9)	11	6 (54.5)	10	5 (50.0)	1	1 (100)	30	17 (56.7)
> 30 months LTFU[a]	13	5 (38.5)	10	8 (80.0)	8	6 (75.0)	2	2 (100)	23	13 (56.5)
Total	64	63 (98.4)	64	62 (96.9)	38	37 (97.4)	26	25 (96.2)	128	125 (97.7)

a Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
Compliance is defined as the number of forms filled out as a proportion of those anticipated. The anticipated number of forms is the total number which should have been filled out by each subject according to the protocol schedule.

Table 14.3.1.25C
Compliance with EQ-5D-3L Assessments Over Time
ITT Population

a Long-term follow-up visits indexed from study Day 1. Patients on treatment are excluded.
Compliance is defined as the number of forms filled out as a proportion of those anticipated. The anticipated number of forms is the total number which should have been filled out by each subject according to the protocol schedule.

0114\mpiunbl\0046\ICR_BIO\dev\primary\programs\tables\t14.3.1.25C-eq5d_comp.sas 19SEP2016: 17:50

Table 14.3.1.27
Raw p-values

	p-value	Adjusted p-value
Primary Endpoint:		
ORR4 per IRF	1.915E-07	
Key Secondary Endpoints:		
CR per IRF	4.631E-03	4.631E-03
PFS per IRF	4.942E-09	2.471E-08
Skindex-29	3.672E-06	2.937E-05
Sensitivity Analyses:		
ORR4 per PI	7.428E-10	
CR per PI	2.429E-04	
PFS per IRF- Sensitivity Analysis Scenario 1	4.858E-09	
PFS per IRF- Sensitivity Analysis Scenario 3	2.098E-10	
PFS per IRF- Sensitivity Analysis Scenario 4	2.985E-12	
PFS per IRF- Sensitivity Analysis Scenario 5	5.328E-09	
PFS per IRF- Sensitivity Analysis Scenario 6	2.098E-10	
PFS per IRF- using a subset of GRS time points	4.018E-09	
PFS in skin per Investigator	4.027E-09	
PFS per Investigator	1.006E-07	
PFS per Investigator- Sensitivity Analysis Scenario 1	1.416E-07	
PFS per Investigator- Sensitivity Analysis Scenario 2	1.440E-07	
PFS per Investigator- Sensitivity Analysis Scenario 3	6.749E-10	
PFS per Investigator- Sensitivity Analysis Scenario 4	2.180E-12	
PFS per Investigator- Sensitivity Analysis Scenario 5	5.872E-08	
PFS per Investigator- Sensitivity Analysis Scenario 6	6.972E-10	
Other Endpoints:		
EFS	1.971E-10	
ORR per IRF	1.035E-07	
ORR per PI	1.194E-07	