



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Pembrolizumab

Vom 17. November 2017

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekosten	12
4.	Verfahrensablauf	12
5.	Beschluss	14
6.	Anhang	17
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	17
B.	Bewertungsverfahren	20
1.	Bewertungsgrundlagen	20
2.	Bewertungsentscheidung	20
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	21
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	22
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	26
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	27
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	27
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	28
5.1	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH	28
5.2	Stellungnahme der medac GmbH	47
5.3	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	51
5.4	Stellungnahme der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSG)	61
5.5	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	69
5.6	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	77
5.7	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	97

D. Anlagen	129
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	129
2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	148

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Am 2. Mai 2017 hat Pembrolizumab (KEYTRUDA®) die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten:

„KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (HL) bei Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt.“

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 29. Mai 2017, d. h. innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Pembrolizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. September 2017 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Pembrolizumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (Keytruda®) gemäß Fachinformation

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (HL) bei Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Neben Pembrolizumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Doxorubicinhydrochlorid, Bleomycinsulfat, Lomustin, Vincristinsulfat, Prednison, Cyclophosphamid, Dacarbazin, Prednisolon, Vindesinsulfat, Etoposidphosphat, Ifosfamid, Procarbazinehydrochlorid, Vinblastinsulfat, Nivolumab

zu 2. Als nicht medikamentöse Behandlungen kommen die allogene und autologe Stammzelltransplantation, die Strahlentherapie und die operative Resektion in Betracht.

zu 3. Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt folgender Beschluss des G-BA vor:

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

Nivolumab: Beschluss vom 15. Juni 2017

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Laut Leitlinien und systematischen Übersichtsarbeiten können die Patienten eine allogene oder eine weitere autologe Stammzelltransplantation erhalten. Die allogene Stammzelltransplantation kann für junge Chemotherapie-sensible Patienten in gutem Allgemeinzustand in Erwägung gezogen werden, obgleich sie keinen Standard für Hodgkin-Lymphom-Patienten mit einem Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation darstellt. Die entsprechenden Patienten sollten vor der Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation idealerweise eine komplette Remission erreicht haben. Für Patienten, die nach einer autologen Stammzelltransplantation ein spätes Rezidiv erleben, kann eine weitere Hochdosischemotherapie mit einer autologen Stammzelltransplantation in Betracht gezogen werden.

Auf Basis des Zulassungsstatus und der vorliegenden Evidenz aus Leitlinien und systematischen Übersichtsarbeiten kommen außerdem Strahlen- oder Chemotherapien oder Best-Supportive Care infrage. Eine Standardtherapie, die regelhaft anderen Therapieoptionen vorzuziehen wäre, lässt sich nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht bestimmen. Es sollten mehrere Therapieoptionen im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes abgebildet werden, bestenfalls besteht in der Vergleichsgruppe einer Studie die Möglichkeit aus den in Betracht kommenden Therapien auszuwählen. Bei einer Beschränkung auf nur bestimmte Optionen wäre zu begründen, inwieweit damit eine Therapie nach Maßgabe des Arztes abgebildet werden wird.

Die alleinige Strahlentherapie kann bei Patienten mit lokalisiertem Rezidiv erwogen werden, die keine B-Symptome oder Anämie aufweisen und außerhalb des initialen Strahlenfeldes rezidivieren. Die lokale Strahlentherapie kann in palliativer Therapieintention eingesetzt werden.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt gefasst:

Für Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen

- allogene Stammzelltransplantation
oder
- HDCT gefolgt von ASCT (Hochdosischemotherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation)

Für Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen

- Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien

Änderungsbedarf ergibt sich aus folgenden Gründen:

Bei der Festlegung der ursprünglichen zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde in zwei Patientenpopulationen unterteilt: „Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen“ und „Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen“.

Von dieser Unterteilung wurde bereits im Beschluss zu Nivolumab im gleichen Anwendungsgebiet (Beschluss vom 15. Juni 2017) mit Würdigung der von klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren vorgetragene Argumente und Einblicke in die Versorgungsrealität aus den folgenden Gründen abgesehen.

Die allogene oder autologe Stammzelltransplantation gehören aus klinischer Sicht zu den Therapieoptionen in diesem Anwendungsgebiet, stellen jedoch keinen regelhaften Standard dar. Eine erneute autologe Stammzelltransplantation kommt nur in Einzelfällen bei entsprechendem Therapieerfolg der vorherigen autologen Stammzelltransplantation in Betracht, u. a. bei langer Remissionsdauer. Die Therapieentscheidung für eine allogene Stammzelltransplantation ist im hohen Maße von patientenindividuellen Faktoren abhängig. Diese Therapie weist als einzige ein kuratives Potential, jedoch auch bedeutsame Risiken auf, so dass selbst bei Vorliegen der patientenindividuellen medizinischen Voraussetzungen sowie einer gegebenen Spenderverfügbarkeit die allogene Stammzelltransplantation nicht die alleinige Therapieoption für Patienten darstellt, die für eine allogene Stammzelltransplantation in Frage kommen.

Demzufolge ist aus klinischer Sicht und der Versorgungsrealität entsprechend, die Therapieentscheidung bei Patienten in der vorliegenden fortgeschrittenen Therapiesituation eines Hodgkin-Lymphoms individuell sehr unterschiedlich. Daher wird für die gesamte Patientenpopulation laut vorliegendem Anwendungsgebiet die „Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien“ als zweckmäßige Vergleichstherapie dem vorliegenden Beschluss analog dem Beschluss zu Nivolumab im gleichen Anwendungsgebiet (Beschluss vom 15. Juni 2017) zugrunde gelegt. Die allogene und autologe Stammzelltransplantation ist somit nach wie vor von der zweckmäßigen Vergleichstherapie – im Rahmen der Therapie nach Maßgabe des Arztes – umfasst.

Die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab bleibt hiervon unberührt.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet:

Für Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphoms (HL) nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Mangels verfügbarer RCTs wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die einarmige Pembrolizumab-Studie KEYNOTE 087 und für die zweckmäßige Vergleichstherapie

die einarmige Nivolumab-Studie Checkmate 205 (war Gegenstand der Dossierbewertung A16-76 zu Nivolumab) herangezogen.

Die Studie KEYNOTE 087 ist die Zulassungsstudie von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet. Es handelt sich um eine einarmige, offene, multizentrische Studie, in die verschiedene Kohorten eingeschlossen wurden. In Kohorte 1 wurden 69 Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom nach einer ASCT und nach Versagen einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin eingeschlossen. In Kohorte 2 wurden 81 Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom, die nicht für eine ASCT infrage kamen, nach Versagen einer Therapie mit Brentuximab Vedotin eingeschlossen. Die Patienten in beiden Kohorten erfüllen somit die Einschlusskriterien für das vorliegende Anwendungsgebiet. Studienbeginn war der 24.06.2015. Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier Auswertungen zu den Datenschnitten 27.06.2016 und 25.09.2016 vor.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer eingeschlossene Studie Checkmate 205 ist eine einarmige, offene, multizentrische Studie. Studienbeginn war im August 2014. Diese Studie war Gegenstand der Dossierbewertung A16-76 zu Nivolumab im selben Anwendungsgebiet.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Der Vergleich einzelner Arme aus den beschriebenen Studien ist aus den im Folgenden beschriebenen Gründen nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Die vorgelegten Daten zu Nivolumab sind unvollständig

In die Studie Checkmate 205 wurden verschiedene Kohorten eingeschlossen. Dem in der vorliegenden Dossierbewertung untersuchten Anwendungsgebiet entsprechen zum einen alle Patienten der Kohorte B (N= 80), zum anderen 57 von 100 Patienten der Kohorte C. Außerdem entsprechen auch 15 von 23 Patienten der Studie CA209-039 dem untersuchten Anwendungsgebiet. Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier nur die Daten zur Kohorte B der Studie Checkmate 205 vor, primär zum Datenschnitt August 2015, ergänzt um die Daten zu unerwünschten Ereignissen vom Datenschnitt Februar 2016. Obwohl im EPAR zu Nivolumab auch zur interessierenden Teilpopulation der Kohorte C der Studie Checkmate 205 sowie zur Studie CA209-039 Daten vorliegen, berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer diese Informationen in seinem Dossier nicht.

Insgesamt ist die vom pharmazeutischen Unternehmer zu Nivolumab vorgelegte Datenlage daher unvollständig.

weitere Untersuchungen – Registerdaten der German Hodgkin Study Group

Der pharmazeutische Unternehmer präsentiert in seinem Dossier Daten von insgesamt 58 Patienten aus dem GHSG Register. Diese Patienten waren alle nicht mit Brentuximab Vedotin vorbehandelt und sind somit für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

Ergebnisse der Studien zu Pembrolizumab und Nivolumab

Der pharmazeutische Unternehmer stellt in seinem Dossier die Ergebnisse der Studien KEYNOTE 087 und Checkmate 205 lediglich deskriptiv dar und berechnet keine Effektmaße um einem Zusatznutzen von Pembrolizumab abzuleiten. Aus der Betrachtung der Daten zu Pembrolizumab und Nivolumab zeigen sich insgesamt keine Effekte, die so groß sind, als dass sie nicht auf systematischer Verzerrung basieren könnten.

Gesamtbewertung / Fazit

Da insgesamt keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab vorliegen, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA berücksichtigt die in der Nutzenbewertung des IQWiG angegebenen Patientenzahlen, die jedoch aufgrund der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Inzidenz und Prävalenz bei klassischem Hodgkin Lymphom insgesamt mit Unsicherheiten behaftet sind.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wird auf Basis der Inzidenz des Hodgkin-Lymphoms hergeleitet. Als Grundgesamtheit wird eine Anzahl von 2400 neuerkrankten Patienten im Jahr 2016 laut Prognose des RKI angesetzt. Es wird ein Anteil von 92,9 % für erwachsene Patienten mit Hodgkin Lymphom aus der Verteilung der altersgruppenspezifischen Neuerkrankungsfälle des Jahres 2012 laut ZfKD abgeleitet. Es ergeben sich 2.230 Patienten mit Hodgkin Lymphom. Die Patientenzahl wird anschließend um diejenigen Patienten reduziert, die nicht an einem klassischen Hodgkin Lymphom leiden (5 %). Unter Berücksichtigung eines Anteils von 95 % ergeben sich 2.119 Patienten mit klassischem Hodgkin Lymphom. Auf der Grundlage mehrerer Publikationen wird davon ausgegangen, dass zwischen 10 % und 20 % der Patienten entweder nicht auf eine Erstlinientherapie ansprechen oder im Anschluss daran ein Rezidiv entwickeln. Dementsprechend wird eine Anzahl von 212 bis 424 Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach Erstlinientherapie angenommen. Anschließend wird eine Spanne von 50 % bis 76 % für den Anteil der Patienten, die auf eine Zweitlinientherapie erneut nicht ansprechen oder ein Rezidiv entwickeln, angesetzt. Insgesamt ergeben sich 106 bis 322 Patienten. Um die Patienten mit einem weiteren Therapieversagen oder Rezidiv nach einer Drittlinientherapie mit Brentuximab Vedotin zu bestimmen, werden Ergebnisse der Zulassungsstudie von Brentuximab Vedotin herangezogen. In die Studie wurden Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem klassischem Hodgkin Lymphom und vorangegangener ASCT eingeschlossen. Es wird ein Anteil von 62 % bis 66 % ohne vollständige Remission abgeleitet und man geht von 66 bis 213 Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin Lymphom nach Drittlinientherapie mit Brentuximab Vedotin aus. Unter Zugrundelegung eines GKV-Anteils von 86,1 % ergeben sich 57 bis 183 GKV-Patienten in der Zielpopulation.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Keytruda® (Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. September 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pembrolizumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom (cHL) erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und Informationsmaterial für Arzt/medizinisches Fachpersonal und Patient sowie ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Das Schulungs- und Informationsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Pembrolizumab potenziell auftretenden Komplikationen bei allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen sowie zu Immunvermittelten Neben-

wirkungen, zu Infusionsbedingten Reaktionen und zur Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. November 2017).

Therapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Von der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien“ sind viele und in ihrer Art sehr unterschiedliche Behandlungsoptionen umfasst. Hierzu zählen zum einen nicht-medikamentöse Therapien wie die allogene Stammzelltransplantation, die autologe Stammzelltransplantation oder die Strahlentherapie, zum anderen die Arzneimitteltherapie unter Auswahl von verschiedenen zytotoxischen Chemotherapien sowie der Immuncheckpoint-Inhibitor Nivolumab. Zudem ist von der zweckmäßigen Vergleichstherapie auch das Behandlungskonzept einer Best-Supportive-Care umfasst, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleisten soll.

Dabei lässt sich keine Behandlungsoption benennen, die im vorliegenden Anwendungsgebiet einen regelhaft angewendeten Standard darstellen würde. Viel mehr ist die Therapieentscheidung für eine dieser Optionen im hohen Maße von patientenindividuellen Faktoren abhängig. Hierzu zählen auch sehr persönlich geprägte Abwägungsentscheidungen des Patienten nach Aufklärung über die zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen durch den behandelnden Arzt. Zudem ist bezüglich der allogenen Stammzelltransplantation der Aspekt der Spenderverfügbarkeit in der Versorgungsrealität zu berücksichtigen. Pembrolizumab kann in der patientenindividuellen Abwägung in Einzelfällen eine relevante Therapieoption sein. In Anbetracht dieser besonderen Therapie- und Versorgungssituation hält es der G-BA im vorliegenden Fall nicht für zielführend bzw. erachtet es nicht für sachgerecht, konkrete Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen. Der G-BA stellt daher fest, dass die Therapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie patientenindividuell unterschiedlich sind.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab	1 x pro 21 Tage Zyklus	17	1	17
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien	Patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 × 100 mg	17	34 Dfl.
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien	Patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Pembrolizumab	3.274,02 € 100 mg, 1 Durchstechflasche	3.088,54 € [1,77 € ² ; 183,71 € ³]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Therapie nach Maßgabe des	Patientenindividuell unterschiedlich	

² Rabatt nach § 130 SGB V

³ Rabatt nach § 130a SGB V

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien		

Stand Lauer-Taxe: 1. November 2017

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, c) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 22. Juni 2016, eingegangen am 24. Juni 2016, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. August 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 12. August 2016 statt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) am 24. März 2017 fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten/beantragten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt.

Am 29. Mai 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. Mai 2017 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Pembrolizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. August 2017 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. September 2017 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. September 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Oktober 2017 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. November 2017 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. November 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. August 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
Unterausschuss Arzneimittel	6. Juni 2017	Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. Oktober 2017	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Oktober 2017	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17.10.2017 01.11.2017	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. November 2017	abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. November 2017	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. November 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom)

Vom 17. November 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. November 2017 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 7. November 2017 (BAnz AT 27.11.2017 B3), wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab gemäß dem Beschluss vom 3. August 2017 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Pembrolizumab

Beschluss vom: 17. November 2017

In Kraft getreten am: 17. November 2017

BAnz AT 05.12.2017 B1

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 2. Mai 2017):

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (HL) bei Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Es liegen keine validen Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 60 – 180 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Keytruda® (Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. September 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pembrolizumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom (cHL) erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und Informationsmaterial für Arzt/medizinisches Fachpersonal und Patient sowie ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Das Schulungs- und Informationsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Pembrolizumab potenziell auftretenden Komplikationen bei allogenen

hämatopoetischen Stammzelltransplantationen sowie zu Immunvermittelten Nebenwirkungen, zu Infusionsbedingten Reaktionen und zur Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab	105.010,36 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.11.2017)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17	1.207 €

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 17. November 2017 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. November 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Pembrolizumab
(neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom)**

Vom 17. November 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. November 2017 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 7. November 2017 (BANz AT 27.11.2017 B3), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab gemäß dem Beschluss vom 3. August 2017 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Pembrolizumab

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 2. Mai 2017):

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (HL) bei Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Es liegen keine validen Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
ca. 60 bis 180 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Keytruda® (Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. September 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pembrolizumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom (cHL) erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und Informationsmaterial für Arzt/medizinisches Fachpersonal und Patient sowie ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Das Schulung- und Informationsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Pembrolizumab potenziell auftretenden Komplikationen

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



bei allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen sowie zu Immunvermittelten Nebenwirkungen, zu Infusionsbedingten Reaktionen und zur Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab	105 010,36 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. November 2017)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17	1 207 €

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 17. November 2017 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. November 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. Mai 2017 ein Dossier zum Wirkstoff Pembrolizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. September 2017 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4. Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Pembrolizumab
- **Handelsname:** Keytruda®
- **Therapeutisches Gebiet:** Hodgkin-Lymphom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** MSD Sharp & Dohme GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.06.2017
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.09.2017
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.09.2017
- **Beschlussfassung:** Mitte November 2017
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2017-06-01-D-288)

- [Modul 1 \(296,4 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1953/2017-05-26_Modul1_Pembrolizumab.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1953/2017-05-26_Modul1_Pembrolizumab.pdf)
- [Modul 2 \(326,0 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1954/2017-05-26_Modul2_Pembrolizumab.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1954/2017-05-26_Modul2_Pembrolizumab.pdf)
- [Modul 3A \(1,1 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1955/2017-05-26_Modul3A_Pembrolizumab.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1955/2017-05-26_Modul3A_Pembrolizumab.pdf)
- [Modul 4A \(5,5 MB, PDF\)](#)

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/292/>

01.09.2017

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(704,5 kB, PDF\)](#)

(https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1958/2017-06-01_Informationen-zVT_Pembrolizumab_D288.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (HL) bei Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (HL) bei Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, ist eine

Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien.

Stand der Information: Juni 2017

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.09.2017 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(257,7 kB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1957/2017-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab-D-288.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.09.2017
- Mündliche Anhörung: 09.10.2017

Bitte melden Sie sich bis zum 02.10.2017 [per E-Mail](#)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#)

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.09.2017** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>
(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) . Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Pembrolizumab%20-%202017-06-01-D-288>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Pembrolizumab - 2017-06-01-D-288*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 09.10.2017 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.10.2017 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte November 2017). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 15.08.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/184/)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/184/>)
- [Verfahren vom 15.08.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/259/)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/259/>)
- [Verfahren vom 15.02.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/278/)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/278/>)

[Inhalte drucken](#) [Letzte Änderungen](#) ([als RSS-Feed](#))

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 09.10.2017 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Pembrolizumab

Stand: 02.10.2017

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
MSD Sharp & Dohme GmbH	22.09.2017
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGaA	18.09.2017
Deutsche Hodgkin Studiengruppe (GHSG)	21.09.2017
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.09.2017
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	22.09.2017
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	22.09.2017
medac GmbH	15.09.2017

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Wendel-Schrief, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Kaskel, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Müller, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Metterlein, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGaA						
Kucka, Fr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Schreiner, Fr. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Hodgkin Studiengruppe (GHSG)						
von Tresckow, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft						
Ludwig, Hr. Prof. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Fetscher, Hr. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie						
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	22.09.2017
Stellungnahme zu	Pembrolizumab / KEYTRUDA®
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *MSD SHARP & DOHME GMBH*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Jährlich erleben in Deutschland mehr als 60 % der Patienten mit klassischem Hodgkin Lymphom (HL) ein Fortschreiten ihrer Erkrankung nach einer Drittlinien-Behandlung mit BV (1, 2). Patienten mit klassischem HL haben nach Drittlinienbehandlung ein mittleres Alter von 39 Jahren. Gut 30 % versterben innerhalb eines Jahres (3). Bei nahezu allen Patienten mit klassischem HL liegen Alterationen des PD-L1/PD-L2 Genorts auf Chromosom 9p24.1 vor, dessen Transkript – der PD-L1 Ligand – Teil des gestörten PD-L1/PD-1 Signalweges und damit Angriffsort von Pembrolizumab ist (4, 5). Es handelt sich somit um eine besondere Versorgungssituation, d.h., eine seltene und komplexe Erkrankung insbesondere auch junger Menschen.</p> <p>Die PD-1 Inhibitoren wurden völlig neu entwickelt. Sie unterstützen das körpereigene Immunsystem und setzen sich damit gegenüber dem Angriff auf die Krebszelle von bisherigen Entwicklungen deutlich ab.</p> <p>Mit der Veröffentlichung der Phase 1 Daten zur Wirkung der PD-1 Inhibitoren auf der Jahrestagung der US-amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (ASH) im Dezember 2014 wurde deutlich, dass die ersten Vertreter dieser neuen Wirkstoffklasse in ihrer spezifischen Wirkung einen bedeutenden therapeutischen Fortschritt beim vortherapierten klassischen HL markieren (6).</p> <p>Zeitgleich lagen bereits Daten zur Sicherheit der Monotherapie aus einer Vielzahl auch multizentrischer randomisierter Studien aus anderen onkologischen Indikationen an Tausenden von Patienten vor.</p> <p>In dieser dynamischen Situation war die Durchführung randomisierter klinischer Studien ethisch nicht vertretbar. Daher stehen im Rahmen der</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: *MSD SHARP & DOHME GMBH*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nutzenbewertung keine randomisierten klinischen Studien nach einer Drittlinienbehandlung mit BV zur Verfügung.</p> <p>Die nächstbesten verfügbaren Daten sind die Registerdaten der Deutschen Hodgkin-Lymphom Studiengruppe GHSG. Wir haben hier die besondere Situation, dass die Behandlung dieser Patienten ausschließlich an spezialisierten Zentren erfolgt. Diese Zentren behandeln ihre Patienten regelhaft in Studien der GHSG. Die Daten aus dem Studienregister der GHSG (3) genügen den AMNOG Anforderungen jedoch insofern nicht, als dass sie die kurze Zeitspanne, in der einzig BV als Therapie in der späten Linie verfügbar war, nicht abbilden können.</p> <p>Die Gegenüberstellung des GHSG Registers mit der Zulassungsstudie KEYNOTE 087 genügt somit zwar nicht den Ansprüchen der Nutzenbewertung, stellt aber für diese besondere medizinische Versorgungssituation die beste verfügbare Evidenz dar. Es liegen Daten zum Erfolg einer Drittlinienbehandlung mit Pembrolizumab nach Vortherapie einschließlich oder ausschließlich BV vor (siehe Abbildung 1). Demnach ist die Wirksamkeit von Pembrolizumab von einer BV Vortherapie unabhängig und folglich spielt es keine Rolle, dass die Patienten im GHSG Register nicht mit BV vorbehandelt waren.</p>	

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	Cohort 3		
	Prior BV (n=25)	BV-naïve (n=35)	
ORR (95% CI)	68.0% (46.5%, 85.1%)	71.4% (53.7%, 85.4%)	
Median DOR (95% CI)	8.5 m (5.5, 8.5)	NR (NR, NR)	
Median PFS (95% CI)	11.3 m (8.5 m, NR)	10.3 m (6.1 m, NR)	
Median OS (95% CI)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	
NR= not reached; m=months			
<p>Abbildung 1: Daten zum Erfolg einer Drittlinienbehandlung mit Pembrolizumab nach Vortherapie +/- BV (7).</p> <p>Daher sind Aussagen aus einer Gegenüberstellung der Zulassungsstudien KN087 und KN013 zu den GHSG Registerdaten für die vorliegende Nutzenbewertung relevant.</p> <ul style="list-style-type: none"> Nach Monat 12 leben unter Pembrolizumab noch 147 von 150 Patienten – 98 % der Patienten. Die Nachhaltigkeit dieses Überlebensvorteils zeigt die nachgereichte Studie KEYNOTE 013, in welcher sich ein Gesamtüberleben von 87 % zu Monat 34 nach Kaplan Meier ergibt [Anlage 1]. Im Gegensatz hierzu lag die Überlebensrate im GHSG Register zu Monat 12 bei 66 %, und zu Monat 36 bei 48 %. Damit ergibt sich ein Überlebensvorteil für KEYTRUDA in diesem 			

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anwendungsgebiet, der so im deutschen Versorgungskontext noch nie erreicht wurde.</p> <p>Hieraus leiten wir einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Pembrolizumab in dieser Indikation ab.</p> <p>Ergänzend liegen in dieser besonderen Versorgungssituation – d.h. einer seltenen und komplexen Erkrankung insbesondere auch junger Menschen – für KEYTRUDA umfassendste Daten zu den drei weiteren AMNOG relevanten Dimensionen vor:</p> <ul style="list-style-type: none">• Ein schweres unerwünschtes Ereignis wurde bei einem Viertel der Patienten beobachtet. Der Großteil dieser Ereignisse war medizinisch gut behandelbar: Nur 9 der 150 Patienten in der KEYNOTE 087 mussten die Studien wegen einem unerwünschten Ereignis abbrechen. In der nachgereichten Studie KEYNOTE 013 hatten zwei Fünftel der Patienten ein schweres unerwünschtes Ereignis, aber nur 3 von 31 Patienten brachen wegen einem unerwünschten Ereignis die Studie ab.• Für 14 der 15 EORTC QLQ-C30 Symptom- bzw. Funktionsskalen sowie für die Visuelle Analogskala des EQ-5D ist in der KEYNOTE 087 zu Woche 24 eine Verbesserung der Krankheitssymptomatik bzw. Lebensqualität im Vergleich zu Studienbeginn zu beobachten.• Die zu Studienbeginn vorhandene B-Symptomatik, die zu den typischen patientenrelevanten Krankheitssymptomen von Hodgkin-Lymphom Patienten zählt, war in KEYNOTE 087 bei 46 von 48 Patienten nicht mehr nachweisbar. <p>Mit KEYTRUDA ist nun eine wirksame und verhältnismäßig gut verträgliche Therapieoption zur Behandlung in dieser besonderen</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Versorgungssituation, d.h., dieser seltenen und komplexen Erkrankung insbesondere auch junger Menschen, verfügbar, für die trotz der positiven Entwicklungen und Heilungschancen die Therapiemöglichkeiten bisher sehr eingeschränkt sind.</p>	
<p>Anmerkung: Seite 3, Zeile 7 von unten bis Zeile 3 von unten: „Die vom G-BA vorgenommene Zusammenfassung der beiden Patientengruppen hat keine inhaltliche Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung, da die Vergleichstherapie patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes auch eine allogene oder autologe SCT umfasst und der pU in seinem Dossier die verschiedenen Patientengruppen nicht separat bewertet hat.“ Vorgeschlagene Änderung: „Die Zusammenfassung der Patientengruppen post-hoc hat inhaltliche Konsequenzen für die vorliegende Nutzenbewertung, weil für die beiden Patientengruppen unterschiedliche Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Wie der G-BA in der Niederschrift zur Dossierberatung am 12. August 2016 ausführte (8), können in dieser späten Linie „deutlich bessere Behandlungseffekte mit einer Stammzelltransplantation im Vergleich zu anderen palliativen Therapieansätzen erwartet werden“. Deswegen wurde gemäß G-BA Niederschrift „zwischen Patienten, die für eine Stammzelltransplantation geeignet sind, und Patienten, die nicht für eine Stammzelltransplantation geeignet sind, bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterschieden“. Diesen ursprünglichen Ausführungen des G-BA schließen wir uns an. Die</p>	<p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u> Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt gefasst: Für Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen - allogene Stammzelltransplantation oder - HDCT gefolgt von ASCT (Hochdosischemotherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation) Für Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen - Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien Änderungsbedarf ergibt sich aus folgenden Gründen: Bei der Festlegung der ursprünglichen zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde in zwei Patientenpopulationen unterteilt: „Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unterscheidung hinsichtlich der Eignung für eine Stammzelltransplantation ist für dieses Anwendungsgebiet beizubehalten.</p>	<p>kommen“ und „Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen“.</p> <p>Von dieser Unterteilung wurde bereits im Beschluss zu Nivolumab im gleichen Anwendungsgebiet (Beschluss vom 15. Juni 2017) mit Würdigung der von klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren vorgetragene Argumente und Einblicke in die Versorgungsrealität aus den folgenden Gründen abgesehen.</p> <p>Die allogene oder autologe Stammzelltransplantation gehören aus klinischer Sicht zu den Therapieoptionen in diesem Anwendungsgebiet, stellen jedoch keinen regelhaften Standard dar. Eine erneute autologe Stammzelltransplantation kommt nur in Einzelfällen bei entsprechendem Therapieerfolg der vorherigen autologen Stammzelltransplantation in Betracht, u. a. bei langer Remissionsdauer. Die Therapieentscheidung für eine allogene Stammzelltransplantation ist im hohen Maße von patientenindividuellen Faktoren abhängig. Diese Therapie weist als einzige ein kuratives Potential, jedoch auch bedeutsame Risiken auf, so dass selbst bei Vorliegen der patientenindividuellen medizinischen Voraussetzungen sowie einer gegebenen Spenderverfügbarkeit die allogene Stammzelltransplantation nicht die alleinige Therapieoption für Patienten darstellt, die für eine allogene Stammzelltransplantation in Frage kommen.</p> <p>Demzufolge ist aus klinischer Sicht und der Versorgungsrealität entsprechend, die Therapieentscheidung bei Patienten in der vorliegenden fortgeschrittenen Therapiesituation eines Hodgkin-Lymphoms individuell sehr unterschiedlich. Daher wird für die gesamte Patientenpopulation laut vorliegendem Anwendungsgebiet die „Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien“ als zweckmäßige Vergleichstherapie dem vorliegenden Beschluss analog dem Beschluss zu Nivolumab im gleichen</p>

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anwendungsgebiet (Beschluss vom 15. Juni 2017) zugrunde gelegt. Die allogene und autologe Stammzelltransplantation ist somit nach wie vor von der zweckmäßigen Vergleichstherapie – im Rahmen der Therapie nach Maßgabe des Arztes – umfasst.</p> <p>Die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab bleibt hiervon unberührt.</p>
<p>Anmerkung: Laut IQWiG zeigt der pU in seinem Dossier nicht, dass Nivolumab in der Studie Checkmate 205 als Umsetzung einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes angesehen werden kann.</p> <p>Anmerkung: Zum Zeitpunkt der Dossierstellung erfüllte Nivolumab noch nicht die Voraussetzungen für eine zVT gemäß Verfahrensordnung.</p> <p>Inzwischen hat sich die Situation geändert. Mittlerweile liegt ein G-BA Beschluss für den zugelassenen Teil der Patienten vor.</p> <p>Somit sind heute zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gem. Kapitel 5 §6 Nr. 3 VerfO insbesondere die folgenden vier Kriterien erfüllt:</p> <p><i>1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</i></p> <p>Nivolumab ist für einen Teil des Anwendungsgebietes von Pembrolizumab zugelassen, nämlich als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation und Behandlung mit Brentuximab Vedotin</p> <p><i>2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</i></p> <p>Nicht zutreffend</p> <p><i>3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</i></p> <p>Es liegt ein G-BA Beschluss vom 15. Juni 2017 vor (9). Demnach kann Nivolumab in der patientenindividuellen Abwägung in Einzelfällen eine relevante Therapieoption sein.</p> <p><i>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</i></p> <p>Nivolumab gehört heute nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet (10) .</p> <p>IQWiG merkt an, dass die zu Symptomen und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorgelegten Auswertungen zur mittleren Änderung nicht sinnvoll interpretierbar seien, weil jeweils ein relevanter Teil der Patientinnen und Patienten nicht in der Auswertung</p>	

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>berücksichtigt wurde (Pembrolizumab: 30,4 % in Kohorte 1, 33,3 % in Kohorte 2; Nivolumab: 36,3 % in Kohorte B) (11).</p> <p>Nach unserer Auffassung müssen in diesem Verfahren diese Daten zur mittleren Änderung berücksichtigt werden. Denn in jüngeren AMNOG Verfahren anderer seltener Erkrankungen, z.B. Venetoclax (12), Carfilzomib (13) und Obinutuzumab (14), wurden Rücklaufquoten unter 70 % akzeptiert bzw. als „hinreichend“ bezeichnet.</p> <p>Hinsichtlich der Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) stellt IQWiG die Hypothese auf, dass bei einer zwei Mal so langen Therapiedauer eine zwei Mal so hohe Ereignisrate resultiert (11). Dies würde eine Linearität voraussetzen. Diese ist jedoch so nicht gegeben. Vielmehr ist nachgewiesen, dass bei PD-1 Inhibitoren die Nebenwirkungen vor allem in den ersten Monaten auftreten. Entsprechende Daten zu Melanom und NSCLC sind publiziert (15, 16). Weiterhin verweisen wir auf die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven, d.h., Abbildungen 56-69 wie in Modul 4 des Dossiers dargestellt. Zusammenfassend ist eine Linearität zwischen Behandlungsdauer und der Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen keinesfalls gegeben. Die Hypothese einer Korrelation von doppelter Behandlungsdauer und doppelter Ereignisraten ist daher nicht nachvollziehbar, und somit klar widerlegt.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 4, Z. 9- 10	<p>Anmerkung:</p> <p>„Die vom pU vorgelegten Daten sind zum einen unvollständig, zum anderen insgesamt nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nachvollziehbare bestverfügbare Evidenz, um die gesamte (ursprünglich definierte wie auch nachträglich zusammengeführte) zVT abzubilden, wurde im Dossier berücksichtigt.</p> <p>Zu den Daten der PD-1 Inhibitoren, z.B. Nivolumab, die wir der Vollständigkeit halber dargestellt haben: Im EPAR zu Nivolumab finden sich keine Angaben zu den Baselinecharakteristika der für die Bewertung von Pembrolizumab relevanten Teilpopulation aus Kohorte C, und die Beobachtungsdauer war unklar.</p> <p>In der Gesamtschau war zu jenem Zeitpunkt nach Auffassung von MSD allein die Kohorte B für eine vergleichende Betrachtung geeignet.</p>	<p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet: Für Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphoms (HL) nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Mangels verfügbarer RCTs wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die einarmige Pembrolizumab-Studie KEYNOTE 087 und für die zweckmäßige Vergleichstherapie die einarmige Nivolumab-Studie Checkmate 205 (war Gegenstand der Dossierbewertung A16-76 zu Nivolumab) herangezogen.</p> <p>Die Studie KEYNOTE 087 ist die Zulassungsstudie von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet. Es handelt sich um eine einarmige, offene, multizentrische Studie, in die verschiedene Kohorten eingeschlossen wurden. In Kohorte 1 wurden 69 Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom nach einer</p>

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>MSD akzeptiert jedoch nachträglich die zusätzliche Kohorte C, und stellt diese ergänzend dar.</p> <p>MSD akzeptiert ferner nachträglich die Darstellung der Studie CA209-039. Die Studie CA209-039 wurde seitens MSD ursprünglich ausgeschlossen, weil es sich um eine Dosisfindungsstudie handelt. Die ergänzende Darstellung der Studie CA209-039 hat jedoch zur Folge, dass auch die KEYTRUDA Studie KEYNOTE 013 aufgenommen und berücksichtigt werden muss. Dies ändert die Datensituation für KEYTRUDA grundlegend, denn für KEYTRUDA liegen somit dossierrelevante Daten zum Gesamtüberleben über einen Gesamtzeitraum von 34 Monaten vor [Anlage 1].</p>	<p>ASCT und nach Versagen einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin eingeschlossen. In Kohorte 2 wurden 81 Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom, die nicht für eine ASCT infrage kamen, nach Versagen einer Therapie mit Brentuximab Vedotin eingeschlossen. Die Patienten in beiden Kohorten erfüllen somit die Einschlusskriterien für das vorliegende Anwendungsgebiet. Studienbeginn war der 24.06.2015. Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier Auswertungen zu den Datenschnitten 27.06.2016 und 25.09.2016 vor.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer eingeschlossene Studie Checkmate 205 ist eine einarmige, offene, multizentrische Studie. Studienbeginn war im August 2014. Diese Studie war Gegenstand der Dossierbewertung A16-76 zu Nivolumab im selben Anwendungsgebiet.</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Der Vergleich einzelner Arme aus den beschriebenen Studien ist aus den im Folgenden beschriebenen Gründen nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p> <p><u>Die vorgelegten Daten zu Nivolumab sind unvollständig</u></p> <p>In die Studie Checkmate 205 wurden verschiedene Kohorten eingeschlossen. Dem in der vorliegenden Dossierbewertung untersuchten Anwendungsgebiet entsprechen zum einen alle</p>

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Patienten der Kohorte B (N= 80), zum anderen 57 von 100 Patienten der Kohorte C. Außerdem entsprechen auch 15 von 23 Patienten der Studie CA209-039 dem untersuchten Anwendungsgebiet. Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier nur die Daten zur Kohorte B der Studie Checkmate 205 vor, primär zum Datenschnitt August 2015, ergänzt um die Daten zu unerwünschten Ereignissen vom Datenschnitt Februar 2016. Obwohl im EPAR zu Nivolumab auch zur interessierenden Teilpopulation der Kohorte C der Studie Checkmate 205 sowie zur Studie CA209-039 Daten vorliegen, berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer diese Informationen in seinem Dossier nicht. Insgesamt ist die vom pharmazeutischen Unternehmer zu Nivolumab vorgelegte Datenlage daher unvollständig.</p> <p><u>weitere Untersuchungen – Registerdaten der German Hodgkin Study Group</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer präsentiert in seinem Dossier Daten von insgesamt 58 Patienten aus dem GHSG Register. Diese Patienten waren alle nicht mit Brentuximab Vedotin vorbehandelt und sind somit für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.</p> <p><u>Ergebnisse der Studien zu Pembrolizumab und Nivolumab</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer stellt in seinem Dossier die Ergebnisse der Studien KEYNOTE 087 und Checkmate 205 lediglich deskriptiv dar und berechnet keine Effektmaße um einem</p>

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Zusatznutzen von Pembrolizumab abzuleiten. Aus der Betrachtung der Daten zu Pembrolizumab und Nivolumab zeigen sich insgesamt keine Effekte, die so groß sind, als dass sie nicht auf systematischer Verzerrung basieren könnten.</p> <p><u>Gesamtbewertung / Fazit</u></p> <p>Da insgesamt keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab vorliegen, ist ein Zusatznutzen nicht belegt</p>
S. 9, Z. 14 von unten	<p>Anmerkung: Das IQWiG berücksichtigt bei seiner Bewertung die Erkenntnisse zur B-Symptomatik und zum Ansprechen unter KEYTRUDA nicht. Vorgeschlagene Änderung:</p> <p><u>Zur Patientenrelevanz der B-Symptomatik</u></p> <p>Die B-Symptomatik ist unserer Ansicht nach patientenrelevant. Insbesondere wurde unter KEYTRUDA gemäß der Zulassungsstudie KEYNOTE 087 in der vierten Therapielinie bei 46 von 48 Patienten ein Rückgang der B-Symptomatik gezeigt. Die B-Symptomatik umfasst Fieber über 38°C, Nachtschweiß und Gewichtsverlust von mehr als 10 % des Körpergewichts innerhalb von 6 Monaten. Zum Einen wird das Auftreten von B-Symptomatik als prognostisch ungünstig gewertet, so dass diese für die</p>	<p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet: Für Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphoms (HL) nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Mangels verfügbarer RCTs wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die einarmige Pembrolizumab-Studie KEYNOTE 087 und für die zweckmäßige Vergleichstherapie die einarmige</p>

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapiewahl berücksichtigt werden muss. Zum Anderen sind B-Symptome für den Patienten spürbar belastend und daher als patientenrelevant zu betrachten. Dies bestätigt der G-BA auch in den TrG zum Beschluss von Brentuximab Vedotin in der dritten Therapieline. Im damaligen Verfahren wurde unter Brentuximab Vedotin bei 27 von 35 Patienten ein Rückgang der B-Symptomatik beobachtet (17).</p> <p><u>Zur Patientenrelevanz des Ansprechens:</u></p> <p>Die Nachhaltigkeit des Gesamtansprechens und des kompletten Ansprechens in Kenntnis der 34-Monats-Überlebensdaten der ergänzend gelieferten Studie KEYNOTE 013 (87 %) sind in dieser besonderen Versorgungssituation – d.h. bei dieser seltenen und komplexen Erkrankung vorwiegend auch junger Patienten – einzigartig. Es wird auf Anlage 2 verwiesen.</p>	<p>Nivolumab-Studie Checkmate 205 (war Gegenstand der Dossierbewertung A16-76 zu Nivolumab) herangezogen.</p> <p>Die Studie KEYNOTE 087 ist die Zulassungsstudie von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet. Es handelt sich um eine einarmige, offene, multizentrische Studie, in die verschiedene Kohorten eingeschlossen wurden. In Kohorte 1 wurden 69 Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom nach einer ASCT und nach Versagen einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin eingeschlossen. In Kohorte 2 wurden 81 Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom, die nicht für eine ASCT infrage kamen, nach Versagen einer Therapie mit Brentuximab Vedotin eingeschlossen. Die Patienten in beiden Kohorten erfüllen somit die Einschlusskriterien für das vorliegende Anwendungsgebiet. Studienbeginn war der 24.06.2015. Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier Auswertungen zu den Datenschnitten 27.06.2016 und 25.09.2016 vor.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer eingeschlossene Studie Checkmate 205 ist eine einarmige, offene, multizentrische Studie. Studienbeginn war im August 2014. Diese Studie war Gegenstand der Dossierbewertung A16-76 zu Nivolumab im selben Anwendungsgebiet.</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p>

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Der Vergleich einzelner Arme aus den beschriebenen Studien ist aus den im Folgenden beschriebenen Gründen nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p> <p><u>Die vorgelegten Daten zu Nivolumab sind unvollständig</u></p> <p>In die Studie Checkmate 205 wurden verschiedene Kohorten eingeschlossen. Dem in der vorliegenden Dossierbewertung untersuchten Anwendungsgebiet entsprechen zum einen alle Patienten der Kohorte B (N= 80), zum anderen 57 von 100 Patienten der Kohorte C. Außerdem entsprechen auch 15 von 23 Patienten der Studie CA209-039 dem untersuchten Anwendungsgebiet. Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier nur die Daten zur Kohorte B der Studie Checkmate 205 vor, primär zum Datenschnitt August 2015, ergänzt um die Daten zu unerwünschten Ereignissen vom Datenschnitt Februar 2016. Obwohl im EPAR zu Nivolumab auch zur interessierenden Teilpopulation der Kohorte C der Studie Checkmate 205 sowie zur Studie CA209-039 Daten vorliegen, berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer diese Informationen in seinem Dossier nicht. Insgesamt ist die vom pharmazeutischen Unternehmer zu Nivolumab vorgelegte Datenlage daher unvollständig.</p> <p><u>weitere Untersuchungen – Registerdaten der German Hodgkin Study Group</u></p>

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Der pharmazeutische Unternehmer präsentiert in seinem Dossier Daten von insgesamt 58 Patienten aus dem GHSG Register. Diese Patienten waren alle nicht mit Brentuximab Vedotin vorbehandelt und sind somit für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.</p> <p><u>Ergebnisse der Studien zu Pembrolizumab und Nivolumab</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer stellt in seinem Dossier die Ergebnisse der Studien KEYNOTE 087 und Checkmate 205 lediglich deskriptiv dar und berechnet keine Effektmaße um einem Zusatznutzen von Pembrolizumab abzuleiten. Aus der Betrachtung der Daten zu Pembrolizumab und Nivolumab zeigen sich insgesamt keine Effekte, die so groß sind, als dass sie nicht auf systematischer Verzerrung basieren könnten.</p> <p><u>Gesamtbewertung / Fazit</u></p> <p>Da insgesamt keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab vorliegen, ist ein Zusatznutzen nicht belegt</p>

Literaturverzeichnis

1. Chen R, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2016;128(12):1562-6.
2. Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012;30(18):2183-9.
3. Paul J. Bröckelmann HM, Esra Küçüksariođlan, Andreas Engert and Bastian von Tresckow on behalf of the GHSG. Disease Characteristics and Survival after 3rd Recurrence of Classical Hodgkin Lymphoma - Poster presentation at the 22nd EHA 2017 Congress of the European Hematology Association, Madrid, Spain 2017.
4. Green MR, Monti S, Rodig SJ, Juszczynski P, Currie T, O'Donnell E, et al. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 2010;116(17):3268-77.
5. Green MR, Rodig S, Juszczynski P, Ouyang J, Sinha P, O'Donnell E, et al. Constitutive AP-1 activity and EBV infection induce PD-L1 in Hodgkin lymphomas and posttransplant lymphoproliferative disorders: implications for targeted therapy. *Clin Cancer Res*. 2012;18(6):1611-8.
6. PD-1 inhibitors effective in hodgkin lymphoma. *Cancer Discov*. 2015;5(2):102-3.
7. European Medicines Agency (EMA). CHMP variation assessment report. KEYTRUDA (Pembrolizumab) - EMA/252426/2017, Stand: 23. März 2017. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003820/WC500228144.pdf. Zugriff am: 21.09.2017.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-Nutzen V Beratungsanforderung 2016-B-086 Pembrolizumab (KEYTRUDA®) zur Behandlung des refraktären, rezidivierenden (nach mindestens drei vorherigen Therapielinien) klassischen Morbus Hodgkin. Stand: 11.10.2016. 2016.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2971/2017-06-15_AM-RL-XII_Nivolumab_D-267_BAnz.pdf) 2016.
10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Hodgkin Lymphoma, Version 1.2017. Stand: 1.03.2017. URL: <https://www.nccn.org/>. Zugriff am: 21.09.2017.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 532 Pembrolizumab (klassisches Hodgkin-Lymphom) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1957/2017-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab-D-288.pdf).
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Venetoclax (URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4425/2017-06-15_AM-RL-XII_Venetoclax_D-266_TrG.pdf). 2017.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Carfilizomib

(URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3802/2016-06-02_AM-RL-XII_Carfilzomib_TrG.pdf). 2016.

14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Obinutuzumab (URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4105/2016-12-15_AM-RL-XII_Obinutuzumab_D-229_TrG.pdf). 2016.

15. Leighl NB, Hellmann MD, Hui R. et al. KEYNOTE-001: 3-Year Overall Survival for Patients With Advanced NSCLC Treated With Pembrolizumab - Presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting, June 2–6, 2017, Chicago, IL, USA.

16. Robert C., Ribas A., Hami O. et al. Long-Term Outcomes in Patients With Advanced Melanoma Treated With Pembrolizumab: 4-Year Overall Survival Results From KEYNOTE-001 - presented at the congress of the European Association of Dermato Oncology (EADO) June 2017.

17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Brentuximabvedotin (URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2313/2013-05-16_AM-RL-XII_Brentuximab_TrG.pdf). 2012.

5.2 Stellungnahme der medac GmbH

Datum	14.09.2017
Stellungnahme zu	Pembrolizumab/Keytruda 2017-06-01-D-288
Stellungnahme von	medac GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Punkt 1: Recherche des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. [Literaturzitat 1] die ZVT des G-BA). Die Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der Zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V zu dem Wirkstoff Pembrolizumab Vorgangsnummer: 2016-B019 vom März 2016.</p> <p>Der Wirkstoff Nivolumab wurde durch den G-BA am 15.06.2017 [Literaturzitat 2] bewertet. Die Kriterien nach Kapitel 5, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA sehen vor, dass als Vergleichstherapie bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgelegt ist.</p> <p>Wären in diesem Verfahren nicht bereits Hinweise, auf die kurz bevorstehende Beschlussfassung von dem Wirkstoff Nivolumab für die Nutzenbewertung und als heranziehendes ZVT für Pembrolizumab sinnvoll gewesen?</p>	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>zu 3.</p> <p>Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt folgender Beschluss des G-BA vor: Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Nivolumab: Beschluss vom 15. Juni 2017</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme.

Literaturverzeichnis

Literaturverzeichnis [1] (2017-06.01_Informatinen zVT_Pembrolizumab_D288.pdf)

Literaturverzeichnis [2] (2017-06-15_AM-RL-XII_Nivolumab_D-267:TrG Hodgkin Karzinom)

5.3 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	22. September 2017
Stellungnahme zu	Pembrolizumab / Keytruda® (Vorgangsnummer 2017-06-01-D-288)
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</i> <i>Arnulfstrasse 29</i> <i>80636 München</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gemäß Fachinformation ist Pembrolizumab (Keytruda®) zugelassen als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (HL) bei Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt (1).</p> <p>Bristol-Myers Squibb (B-MS) ist seit dem 21. November 2016 mit dem Wirkstoff Nivolumab (Opdivo®) zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin zugelassen (2). Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung wurde eine Bewertung nach § 35a SGB V durchführt.</p> <p>B-MS hat Arzneimittel im Anwendungsgebiet in Deutschland in Verkehr und nimmt daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer im Sinne von §19 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA am Stellungnahmeverfahren innerhalb der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Pembrolizumab (Keytruda®) in der oben genannten Indikation teil.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S. 14-16; Modul 4 S. 347	<p>Studienlage zur ZVT (patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes)</p> <p>Anmerkung: Die Studie von Cheah et al (Patients with classical Hodgkin lymphoma experiencing disease progression after treatment with brentuximab vedotin have poor outcomes (3)) wurde vom PU unter Ausschlussgrund E2, d.h. Studienintervention (4) ausgeschlossen. In der Studie Cheah et al wurden Patienten eingeschlossen, die die Diagnose cHL aufwiesen, wegen eines Rezidivs oder wegen Refraktärität mit Brentuximab Vedotin behandelt wurden und eine Krankheitsprogression zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Behandlung mit Brentuximab Vedotin aufwiesen und nach dieser Krankheitsprogression mit einer individuellen Therapiestrategie behandelt wurden. Somit wäre die Patientenpopulation und Intervention in Cheah et al durchaus geeignet um die Patienten einer patientenindividuellen Therapie abzubilden.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Somit entspricht Nivolumab (Checkmate 205) nur einem Teil der vorhandenen Evidenz im Anwendungsgebiet im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie und sollte auch so im Nutzenbewertungsverfahren zur Bewertung herangezogen werden. Auch die Studie Cheah et al bildet die Zielpopulation von Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach ASCT und Brentuximab Vedotin im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie ab.	
IQWiG S. 10	<p>Unerwünschte Ereignisse in den Studien zu Pembrolizumab und Nivolumab</p> <p>Anmerkung: Wie vom IQWiG in Abschnitt 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool (5) dargestellt, sind für die in der Tabelle direkt gegenübergestellten Zahlen die jeweiligen Behandlungsdauern zu berücksichtigen. Durch die unterschiedlichen Behandlungsdauern zwischen der Studie Keynote 087 und der Studie Checkmate 205 Kohorte B liegt eine Verzerrung zuungunsten von Nivolumab vor, sodass</p>	<p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet: Für Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphoms (HL) nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Begründung: Mangels verfügbarer RCTs wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die einarmige Pembrolizumab-Studie KEYNOTE 087 und für die zweckmäßige Vergleichstherapie die einarmige</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>auf Basis der Inzidenzraten ein Effekt allein durch die Verzerrung in diesem durch das IQWiG dargestellten Vergleich erklärbar ist. B-MS begrüßt, dass das IQWiG diesen Sachverhalt ähnlich bewertet. Hinzu kommt, dass teils unterschiedliche Operationalisierungen, etwa hinsichtlich der Frage Progression der Grunderkrankung, bestehen.</p> <p>Insgesamt stimmt B-MS dem vom IQWiG dargestellten Fazit zu, dass Wirksamkeit und Sicherheit vergleichbar sind und es keinen Nachteil von Nivolumab gegenüber Pembrolizumab gibt.</p>	<p>Nivolumab-Studie Checkmate 205 (war Gegenstand der Dossierbewertung A16-76 zu Nivolumab) herangezogen.</p> <p>Die Studie KEYNOTE 087 ist die Zulassungsstudie von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet. Es handelt sich um eine einarmige, offene, multizentrische Studie, in die verschiedene Kohorten eingeschlossen wurden. In Kohorte 1 wurden 69 Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom nach einer ASCT und nach Versagen einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin eingeschlossen. In Kohorte 2 wurden 81 Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom, die nicht für eine ASCT infrage kamen, nach Versagen einer Therapie mit Brentuximab Vedotin eingeschlossen. Die Patienten in beiden Kohorten erfüllen somit die Einschlusskriterien für das vorliegende Anwendungsgebiet. Studienbeginn war der 24.06.2015. Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier Auswertungen zu den Datenschnitten 27.06.2016 und 25.09.2016 vor.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer eingeschlossene Studie Checkmate 205 ist eine einarmige, offene, multizentrische Studie. Studienbeginn war im August 2014. Diese Studie war Gegenstand der Dossierbewertung A16-76 zu Nivolumab im selben Anwendungsgebiet.</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Der Vergleich einzelner Arme aus den beschriebenen Studien ist aus den im Folgenden beschriebenen Gründen nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p> <p><u>Die vorgelegten Daten zu Nivolumab sind unvollständig</u></p> <p>In die Studie Checkmate 205 wurden verschiedene Kohorten eingeschlossen. Dem in der vorliegenden Dossierbewertung untersuchten Anwendungsgebiet entsprechen zum einen alle Patienten der Kohorte B (N= 80), zum anderen 57 von 100 Patienten der Kohorte C. Außerdem entsprechen auch 15 von 23 Patienten der Studie CA209-039 dem untersuchten Anwendungsgebiet. Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier nur die Daten zur Kohorte B der Studie Checkmate 205 vor, primär zum Datenschnitt August 2015, ergänzt um die Daten zu unerwünschten Ereignissen vom Datenschnitt Februar 2016. Obwohl im EPAR zu Nivolumab auch zur interessierenden Teilpopulation der Kohorte C der Studie Checkmate 205 sowie zur Studie CA209-039 Daten vorliegen, berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer diese Informationen in seinem Dossier nicht. Insgesamt ist die vom pharmazeutischen Unternehmer zu Nivolumab vorgelegte Datenlage daher unvollständig.</p> <p><u>weitere Untersuchungen – Registerdaten der German Hodgkin Study Group</u></p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Der pharmazeutische Unternehmer präsentiert in seinem Dossier Daten von insgesamt 58 Patienten aus dem GHSG Register. Diese Patienten waren alle nicht mit Brentuximab Vedotin vorbehandelt und sind somit für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.</p> <p><u>Ergebnisse der Studien zu Pembrolizumab und Nivolumab</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer stellt in seinem Dossier die Ergebnisse der Studien KEYNOTE 087 und Checkmate 205 lediglich deskriptiv dar und berechnet keine Effektmaße um einem Zusatznutzen von Pembrolizumab abzuleiten. Aus der Betrachtung der Daten zu Pembrolizumab und Nivolumab zeigen sich insgesamt keine Effekte, die so groß sind, als dass sie nicht auf systematischer Verzerrung basieren könnten.</p> <p><u>Gesamtbewertung / Fazit</u></p> <p>Da insgesamt keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab vorliegen, ist ein Zusatznutzen nicht belegt</p>
IQWiG S. 21/22, 26	<p>Patientenzahl</p> <p>Anmerkung: Das IQWiG bewertet in Abschnitt 3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation (5) die vom PU abgeleitete Patientenzahl von</p>	<p>Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA berücksichtigt die in der Nutzenbewertung des IQWiG angegebenen Patientenzahlen, die jedoch aufgrund der</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>220-879 Patienten als Überschätzung. Das Institut gibt auf S. 26 als eigene Berechnung eine Patientenzahl von 57 bis 183 Patienten an. Für Nivolumab gibt der Beschluss des G-BA (6) 40 – 90 Patienten an, von BMS wurden in Modul 3 zusammen, über beide dort gesondert dargestellten Teilpopulationen, 38 – 92 Patienten hergeleitet. Wesentlicher Kritikpunkt des IQWiG ist, dass die Rechenschritte 3 bis 5 für Pembrolizumab auf Verlaufsbeobachtungen beruhen, während als Ausgangswert (Schritt 1) die Grundgesamtheit auf einer Spanne aus 5-Jahresprävalenz und 5-Jahresprävalenz + Inzidenz beruht. B-MS stimmt mit dem IQWiG überein, dass sich aufgrund der hohen Unschärfe bei später Therapielinie eine Überschätzung auf der Basis der 5-Jahresprävalenz ergibt. Für Nivolumab wurden als Referenz die Zahlen des deutschen Registers für Stammzelltransplantation (DRST) zusätzlich herangezogen ((7), S. 30), welches für das Jahr 2015 insgesamt nur 175 autologe Stammzelltransplantation für Hodgkin Lymphom ausweist. Im Vergleich der beiden Bewertungsverfahren zu Pembrolizumab und Nivolumab verdeutlicht diese Zahl, dass nur eine eingeschränkte Patientenpopulation für die Zielpopulation in Frage kommt.</p>	<p>eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Inzidenz und Prävalenz bei klassischem Hodgkin Lymphom insgesamt mit Unsicherheiten behaftet sind.</p> <p>Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wird auf Basis der Inzidenz des HodgkinLymphoms hergeleitet. Als Grundgesamtheit wird eine Anzahl von 2400 neuerkrankten Patienten im Jahr 2016 laut Prognose des RKI angesetzt. Es wird ein Anteil von 92,9 % für erwachsene Patienten mit Hodgkin Lymphom aus der Verteilung der altersgruppenspezifischen Neuerkrankungsfälle des Jahres 2012 laut ZfKD abgeleitet. Es ergeben sich 2.230 Patienten mit Hodgkin Lymphom. Die Patientenzahl wird anschließend um diejenigen Patienten reduziert, die nicht an einem klassischen Hodgkin Lymphom leiden (5 %). Unter Berücksichtigung eines Anteils von 95 % ergeben sich 2.119 Patienten mit klassischem Hodgkin Lymphom. Auf der Grundlage mehrerer Publikationen wird davon ausgegangen, dass zwischen 10 % und 20 % der Patienten entweder nicht auf eine Erstlinientherapie ansprechen oder im Anschluss daran ein Rezidiv entwickeln. Dementsprechend wird eine Anzahl von 212 bis 424 Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach Erstlinientherapie angenommen. Anschließend wird eine Spanne von 50 % bis 76 % für den Anteil der Patienten, die auf eine Zweitlinientherapie erneut nicht ansprechen oder ein Rezidiv entwickeln, angesetzt. Insgesamt ergeben sich 106 bis 322 Patienten. Um die Patienten mit einem weiteren Therapieversagen</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>oder Rezidiv nach einer Drittlinientherapie mit Brentuximab Vedotin zu bestimmen, werden Ergebnisse der Zulassungsstudie von Brentuximab Vedotin herangezogen. In die Studie wurden Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem klassischem Hodgkin Lymphom und vorangegangener ASCT eingeschlossen. Es wird ein Anteil von 62 % bis 66 % ohne vollständige Remission abgeleitet und man geht von 66 bis 213 Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin Lymphom nach Drittlinientherapie mit Brentuximab Vedotin aus. Unter Zugrundelegung eines GKV-Anteils von 86,1 % ergeben sich 57 bis 183 GKV-Patienten in der Zielpopulation.</p>

Literaturverzeichnis

- (1) MSD SHARP & DOHME GmbH. Fachinformation KEYTRUDA® 50mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand August 2017
- (2) Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation OPDIVO® 10mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Juni 2017
- (3) Cheah CY, Chihara D, Horowitz S, Sevin A, Oki Y, Zhou S, et al. Patients with classical Hodgkin lymphoma experiencing disease progression after treatment with brentuximab vedotin have poor outcomes. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2016 Jul;27(7):1317-23.Epub 2016/04/20.
- (4) MSD SHARP & DOHME GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Pembrolizumab (KEYTRUDA®): MSD SHARP & DOHME GmbH: Modul 4: Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen HL nach Versagen einer Behandlung mit BV. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1956/2017-05-26_Modul4A_Pembrolizumab.pdf
Zugriff am: 08.09.2017
- (5) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 532. Pembrolizumab (klassisches Hodgkin-Lymphom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2017. https://www.iqwig.de/download/A17-23_Pembrolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf Zugriff am: 08.09.2017
- (6) Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom). 2017. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2971/2017-06-15_AM-RL-XII_Nivolumab_D-267_BAnz.pdf Zugriff am: 08.09.2017
- (7) Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Nivolumab (OPDIVO®): Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA: Modul 3F: Zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1764/2016-12-16_Modul%203F_Nivolumab.pdf Zugriff am: 08.09.2017

5.4 Stellungnahme der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSg)

Datum	21. September 2017
Stellungnahme zu	Pembrolizumab
Stellungnahme von	Prof. Dr. Andreas Engert

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. Bastian von Tresckow, Universitätsprofessor Dr. Andreas Engert (für die GHSG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Durch die risikoadaptierte Behandlung mit Chemo- und Strahlentherapie hat sich die Prognose von Patienten mit einem Hodgkin Lymphom erheblich verbessert, so dass langfristig 70-80% der betroffenen Patienten tumorfrei bleiben und etwa 80-90% ihre Erkrankung überleben.¹⁻³ Allerdings ist die Prognose von älteren Patienten nach wie vor unbefriedigend.⁴ Auch für jüngere Patienten im Rezidiv werden durch die Hochdosischemotherapie (HDCT) und autologe Stammzelltransplantation weniger als die Hälfte der betroffenen Patienten langfristig geheilt.^{5,6} Diejenigen Hodgkin Patienten, die nach der HDCT erneut rezidivieren, haben eine äußerst ungünstige Prognose, da 90% der Betroffenen weitere Rezidive erleiden und die mittlere Prognose für diese Patienten nur etwa mehr als 1 Jahr beträgt.⁷ Die Verfügbarkeit von Brentuximab vedotin hat hieran nichts grundsätzliches geändert, da nur 9% der 102 Patienten, die in der Zulassungsstudie Brentuximab vedotin nach Rezidiv nach HDCT erhalten haben, eine Langzeitremission erreichten.⁸</p> <p>Ein ungelöstes Problem stellen insbesondere die Spätschäden nach kombinierter Chemo-/Strahlentherapie dar. Hier zeigen die neuesten Daten unserer Erstlinienstudien, dass auch nach 15 Jahren Follow-up leider kein Plateau in den Überlebenskurven erreicht wird. Insbesondere Sekundärneoplasien und schwere Organschäden an Lunge und Herz führen zu einer erheblich erhöhten Mortalität in diesem Patientenkollektiv. Auch leiden ein Großteil der erfolgreich behandelten Hodgkin-Patienten an mittelschwerer bis schwerer Fatigue.⁹</p> <p>Zusammengefasst besteht bei den in der Regel jungen Hodgkin Patienten bei einem mittleren Alter von 34 Jahren die klare</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Bastian von Tresckow, Universitätsprofessor Dr. Andreas Engert (für die GHSG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Notwendigkeit, die Therapie auch langfristig zu verbessern und vor allem die Inzidenz von therapiebedingten Spätschäden zu reduzieren.</p> <p>Glücklicherweise steht jetzt durch die monoklonalen PD1-Inhibitoren eine völlig neue Substanzklasse zur Verfügung, die sehr gut verträglich ist und aufgrund des völlig anderen Wirkmechanismus auch bei komplett refraktären Patienten noch lang anhaltende komplette Remissionen induziert. Das Hodgkin Lymphom ist von allen malignen Erkrankungen diejenige, die am besten auf die PD1 Blockade anspricht. Für das Hodgkin Lymphom bisher zugelassen sind die humanen/humanisierten monoklonalen Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab. Beide Antikörper sind gegen den PD1 Immuncheckpoint gerichtet und binden an PD1-Rezeptoren auf T-Zellen. Hierdurch wird die PD1-PDL1 vermittelte Anergie der T-Zelle aufgehoben und die gestörte T-Zellfunktion wieder hergestellt^{10,11}. Gerade beim Hodgkin Lymphom wurde bereits in den beiden Phase I Studie ein Gesamtansprechen von über 70% bei rezidivierten und refraktären Hodgkin Patienten beobachtet.^{12,13}</p> <p>In der Zulassungsstudie für Pembrolizumab¹⁴ wurden insgesamt 210 intensiv vorbehandelte Patienten mit einem rezidivierten oder refraktären klassischen Hodgkin Lymphom in drei verschiedenen Kohorten behandelt. Die Gesamtansprechrate in den drei Kohorten betrug 73,9%, 64,2%, und 70,0%; der Anteil kompletter Remissionen lag bei 21,7%, 24,7% und 20,0%. In allen drei Kohorten war zum Zeitpunkt dieser Analyse die mediane Dauer des Ansprechens noch nicht erreicht und 75,6% der behandelten Patienten hatten eine Ansprechdauer von ≥ 6 Monaten. Die Verträglichkeit war sehr gut und die meisten behandelten Patienten zeigten eine Verbesserung ihrer krankheitsassoziierten Symptome. Die häufigsten behandlungsassoziierten Adverse Events</p>	

Stellungnehmer: PD Dr. Bastian von Tresckow, Universitätsprofessor Dr. Andreas Engert (für die GHSG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>waren Hypothyreoidismus (12,4%) und Pyrexie (10,5%). Die häufigsten Grad 3/4 assoziierten Ereignisse beinhalteten Neutropenie (2,4%), Dyspnoe (1%) und Diarrhoen (1%). Insgesamt berichteten die Patienten von erheblichen Verbesserungen des Allgemeinbefindens¹⁴.</p> <p>Unsere Studiengruppe war sowohl bei der Zulassungsstudie für Nivolumab¹⁵ als auch für Pembrolizumab¹⁴ sehr aktiv beteiligt und hat beispielsweise in die Zulassungsstudie für Nivolumab 30 refraktäre und primär progrediente Hodgkin Patienten allein in Köln eingeschlossen. Ebenso wie die Pembrolizumab Patienten waren sämtliche an unserem Zentrum behandelte Hodgkin Patienten rezidiert oder refraktär und hatten bis zu 10 verschiedene Vortherapien erhalten. Sämtliche Patienten hatten mindestens eine Hochdosis-Chemotherapie und nachfolgende autologe Stammzelltransplantation erhalten; ebenfalls waren sämtliche behandelten Patienten mit Brentuximab vorbehandelt. Wir können die bisher beschriebenen Ansprechraten und Remissionsdauern der PD1-Inhibition beim klassischen Hodgkin Lymphom nur nachdrücklich bestätigen. Eine Reihe der zum Zeitpunkt des Therapieeinschlusses ausbehandelten Patienten befindet sich nach mehr als zwei Jahren Therapie in guter partieller oder kompletter Remission. Hierbei scheinen die für die Chemo- und Strahlentherapie gültigen Risikofaktoren für die Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren nicht zuzutreffen. Vielmehr zeigen die bisherigen Studien der PD1-Blockade bei Patienten mit einem klassischen Hodgkin Lymphom, dass selbst primär refraktäre Patienten eine anhaltende komplette Remission erreichen können und durch die PD1-Inhibition ein komplett differenter Wirkmechanismus besteht. 8 der 30 an unserem Zentrum behandelten Nivolumab-Patienten erreichten eine komplette Remission (27%) und 17 eine partielle Remission (57%). Das mediane PFS betrug 18,6 Monate und das Gesamtüberleben nach 12 Monaten 96,7%. Da den meisten jungen rezidierten-refraktären Hodgkin Patienten in der</p>	

Stellungnehmer: PD Dr. Bastian von Tresckow, Universitätsprofessor Dr. Andreas Engert (für die GHSG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vergangenheit keine weiteren Optionen zur Verfügung standen, möchten wir die Zulassung von Pembrolizumab für die Behandlung rezidivierter und refraktärer Hodgkin Patienten nachdrücklich begrüßen.</p> <p>Das Kölner Zentrum hat beim Hodgkin Lymphom bisher mit drei anti-PD1-Antikörpern klinische Erfahrung sammeln können und ist eines derjenigen Zentren, das über fundierte Erfahrungen bei der Behandlung von Hodgkin Patienten mit Pembrolizumab und Nivolumab verfügt.¹⁴⁻¹⁶</p> <p>Wir sehen in den Checkpoint Inhibitoren wie Pembrolizumab und Nivolumab eine neue Substanzklasse mit einem völlig anderen Wirkmechanismus als den der Chemo- und Strahlentherapie. Dieser neue Ansatz ermöglicht, intensiv vorbehandelte Hodgkin Patienten auch langfristig durch die PD1-Inhibition zu heilen. Wir begrüßen daher nachdrücklich die Zulassung von Pembrolizumab durch die FDA und EMA.</p> <p>Aufgrund der exzellenten Wirksamkeit und guten Verträglichkeit der anti-PD1-Antikörper wird in der bereits konsentierten Version der interdisziplinären S3-Leitlinie Hodgkin Lymphom der Einsatz von anti-PD1-Antikörpern in mehreren Situationen des rezidivierten Hodgkin Lymphoms empfohlen werden (Progress oder Rezidiv nach Salvagetherapie und Brentuximab vedotin, Rezidiv oder Progress nach Brentuximab vedotin ohne Transplantationsmöglichkeit, Rezidiv oder Progress nach Hochdosismotherapie und autologer Stammzelltransplantation und Brentuximab vedotin). Die Veröffentlichung der Leitlinie ist für Anfang des kommenden Jahres geplant.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme.

Literaturverzeichnis

1. Bonadonna G, Santoro A. ABVD chemotherapy in the treatment of Hodgkin's disease. *Cancer Treat Rev.* 1982;9(1):21-35.
2. Engert A, Plütschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2010;363(7):640-52.
3. Engert A, Haverkamp H, Kobe C et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2012; 379(9828):1791-9.
4. Sjöberg J, Halthur C, Kristinsson SY, et al. Progress in Hodgkin lymphoma: a population-based study on patients diagnosed in Sweden from 1973-2009. *Blood.* 2012;119(4):990-6
5. Fermé C, Mounier N, Diviné M, et al. Intensive salvage therapy with high-dose chemotherapy for patients with advanced Hodgkin's disease in relapse or failure after initial chemotherapy: results of the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte H89 Trial. *J Clin Oncol.* 2002;20(2):467-75.
6. Goodman KA, Riedel E, Serrano V, et al. Long-term effects of high-dose chemotherapy and radiation for relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2008;26(32):5240-7.
7. Martínez C, Canals C, Sarina B, Alessandrino EP, Karakasis D, Pulsoni A, Sica S, Trneny M, Snowden JA, Kanfer E, Milpied N, Bosi A, Guidi S, de Souza CA, Willemze R, Arranz R, Jebavy L, Hellmann A, Sibon D, Oneto R, Luan JJ, Dreger P, Castagna L, Sureda A; Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). Identification of prognostic factors predicting outcome in Hodgkin's lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation. *Ann Oncol.* 2013;24(9):2430-4.
8. Chen R, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, Connors JM, Engert A, Larsen EK, Huebner D, Fong A, Younes A. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2016;128(12):1562-6.
9. Kreissl S, Mueller H, Goergen H et al. Cancer-related fatigue in patients with and survivors of Hodgkin's lymphoma: a longitudinal study of the German Hodgkin Study Group. *Lancet Oncol.* 2016;17(10):1453-62.
10. Brahmer JR, Drake CG, Wollner I et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol.* 2010;28(19):3167-75.
11. Wang C, Thudium KB, Han M et al. In vitro characterization of the anti-PD-1 antibody nivolumab, BMS-936558, and in vivo toxicology in non-human primates. *Cancer Immunol Res.* 2014; 2(9):846-56.
12. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I et al. PD-1 Blockade with Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2015;372(4):311-19.
13. Armand P, Shipp MA, Ribrag V, et al. Programmed Death-1 Blockade With Pembrolizumab in Patients With Classical Hodgkin Lymphoma After Brentuximab Vedotin Failure. *J Clin Oncol.* 2016 Jun 27.

14. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2017;35(19):2125-2132.
15. Younes A, Engert A. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(5):1283-94.
16. Hude I, Sasse S, Engert A, Bröckelmann PJ. The emerging role of immune checkpoint inhibition in malignant lymphoma. *Haematologica.* 2017;102(1):30-42.

5.5 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.09.2017
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Keytruda®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. September 2017 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für das neue Anwendungsgebiet des Wirkstoffs Pembrolizumab (Keytruda®) von MSD Sharp & Dohme GmbH veröffentlicht.</p> <p>Pembrolizumab im neuen Anwendungsgebiet ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, zugelassen.</p> <p>Der G-BA hat eine „Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien“ als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.</p> <p>Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an. Der Hersteller hatte einen historischen Vergleich gegenüber möglichen Therapieoptionen (insb. aus Registerversorgungsdaten) vorgelegt. All diese Daten wurden als ungeeignet abgelehnt. Zum einen sei die Datengrundlage unvollständig, da man Daten aus dem Dossier der Nutzenbewertung zu Nivolumab nicht berücksichtigt hätte. Zum</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>anderen sei die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht sachgerecht umgesetzt worden.</p>	
<p>Bestverfügbare Evidenz heranziehen: Besondere Versorgungssituation von Patienten mit hohem ungedeckten medizinischen Bedarf bei der Nutzenbewertung berücksichtigen</p> <p>Der Hersteller legt im Dossier einen historischen Vergleich gegenüber möglichen Therapieoptionen (insb. anhand der deutschen Registerversorgungsdaten) vor. All diese Daten wurden vom IQWiG als ungeeignet abgelehnt.</p> <p>Damit ist festzustellen ist, dass im Rahmen der IQWiG-Nutzenbewertung abermals die bestverfügbare Evidenz nicht berücksichtigt wurde. In vorliegenden Fall wurde nach Auffassung des vfa insb. der vorgelegte Vergleich anhand der Versorgungsdaten aus deutschem Register nicht angemessen gewürdigt. Zugleich wurde seitens des IQWiG die besondere Versorgungssituation mit einem hohen ungedeckten medizinischen Bedarf bei geringen Patientenzahlen außer Acht gelassen.</p> <p>Gemäß der Verfahrensordnung des G-BA und seiner Bewertungspraxis kann es jedoch in besonders gelagerten Fallkonstellationen gerechtfertigt sein, eine Bewertung des Zusatznutzens auf der Grundlage qualitativ angemessener Unterlagen niedriger Evidenzstufe vorzunehmen. In der besonderen Versorgungssituation von Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nach einer autologen Stammzelltransplantation und Behandlung mit Brentuximab Vedotin sollte der G-BA unter Einbeziehung des externen Sachverständs bzw. unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität angemessen prüfen, in welchem Umfang medizinische Sachgründe bestehen, die es rechtfertigen würden, die vorliegenden Daten zur Bewertung des Zusatznutzens heranzuziehen.</p>	
<p>Festlegung und Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie stellt die prozedurale Fairness des AMNOG-Verfahrens in Frage</p> <p>Es ist festzustellen, dass der G-BA nach Eingang des Dossiers und damit im laufenden Verfahren der Nutzenbewertung die zweckmäßige Vergleichstherapie geändert hat. Hierbei wurden zwei zuvor festgelegte Patientengruppen zusammengefasst. Nach Auffassung des vfa stellt dies erneut die prozedurale Fairness des AMNOG-Verfahrens in Frage, da die im Dossier vom Hersteller zu bearbeitende Fragestellung nachträglich obsolet wurde. Verlässliche Verfahrensvorgaben und -prozesse sind jedoch notwendig, um für die Hersteller vorhersehbare Rahmenbedingungen der frühen Nutzenbewertung zu gewährleisten.</p> <p>Generell ist zudem anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar transparente und damit begrüßenswerte</p>	<p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt gefasst:</p> <p>Für Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen</p> <ul style="list-style-type: none"> - allogene Stammzelltransplantation <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> - HDCT gefolgt von ASCT (Hochdosischemotherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation) <p>Für Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien <p>Änderungsbedarf ergibt sich aus folgenden Gründen:</p> <p>Bei der Festlegung der ursprünglichen zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde in zwei Patientenpopulationen unterteilt:</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die Herleitung der abschließenden Definition der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend erklärt bzw. begründet wurde.</p> <p>Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“</p> <p>Um die Entscheidung des G-BA nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>„Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen“ und „Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen“.</p> <p>Von dieser Unterteilung wurde bereits im Beschluss zu Nivolumab im gleichen Anwendungsgebiet (Beschluss vom 15. Juni 2017) mit Würdigung der von klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren vorgetragene Argumente und Einblicke in die Versorgungsrealität aus den folgenden Gründen abgesehen.</p> <p>Die allogene oder autologe Stammzelltransplantation gehören aus klinischer Sicht zu den Therapieoptionen in diesem Anwendungsgebiet, stellen jedoch keinen regelhaften Standard dar. Eine erneute autologe Stammzelltransplantation kommt nur in Einzelfällen bei entsprechendem Therapieerfolg der vorherigen autologen Stammzelltransplantation in Betracht, u. a. bei langer Remissionsdauer. Die Therapieentscheidung für eine allogene Stammzelltransplantation ist im hohen Maße von patientenindividuellen Faktoren abhängig. Diese Therapie weist als einzige ein kuratives Potential, jedoch auch bedeutsame Risiken auf, so dass selbst bei Vorliegen der patientenindividuellen medizinischen Voraussetzungen sowie einer gegebenen Spenderverfügbarkeit die allogene Stammzelltransplantation nicht die alleinige Therapieoption für Patienten darstellt, die für eine allogene Stammzelltransplantation in Frage kommen.</p> <p>Demzufolge ist aus klinischer Sicht und der Versorgungsrealität entsprechend, die Therapieentscheidung bei Patienten in der vorliegenden fortgeschrittenen Therapiesituation eines Hodgkin-Lymphoms individuell sehr unterschiedlich. Daher wird für die gesamte Patientenpopulation laut vorliegendem Anwendungsgebiet die „Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien“ als zweckmäßige Vergleichstherapie dem vorliegenden</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Beschluss analog dem Beschluss zu Nivolumab im gleichen Anwendungsgebiet (Beschluss vom 15. Juni 2017) zugrunde gelegt. Die allogene und autologe Stammzelltransplantation ist somit nach wie vor von der zweckmäßigen Vergleichstherapie – im Rahmen der Therapie nach Maßgabe des Arztes – umfasst.</p> <p>Die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab bleibt hiervon unberührt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme.

Literaturverzeichnis

Kein Literaturverzeichnis.

5.6 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	22.09.2017
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (klassisches Hodgkin-Lymphom), Nr. 532, A17-23, Version: 1.0, Stand: 30.08.2017
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer, www.akdae.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Das klassische Hodgkin-Lymphom (Morbus Hodgkin, cHL) ist eine seltene maligne Erkrankung der Lymphknoten und des lymphatischen Systems, bei der zusätzlich weitere Organe befallen sein können (1;2). Die malignen (klonalen) Hodgkin-Reed-Sternberg(HRS)-Zellen leiten sich ab von B-Lymphozyten, machen beim cHL < 1 % der Tumorzellmasse aus und werden umgeben von zahlreichen Immunzellen („bystander cells“) (3). Durch Sekretion von Zyto-/Chemokinen und direkte Interaktion mit dem Mikromilieu werden durch HRS-Zellen Mechanismen ausgelöst, die beim cHL normale Reaktionen des Immunsystems auf die maligne Erkrankung verhindern (z. B. Fehlen von zytotoxischen T-/NK-Zellen) und Tumorwachstum fördern (4).</p> <p>Die jährliche Inzidenz des Hodgkin-Lymphoms (HL) beträgt zwei bis drei Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner (5). Nach Angaben des Robert Koch-Institutes (RKI) erkrankten in Deutschland im Jahr 2013 etwa 1340 Männer und 1010 Frauen an einem HL (6). Betroffen sind vor allem Jugendliche und junge Erwachsene, etwa jede(r) zehnte Betroffene war bei Diagnosestellung noch keine 20 Jahre alt. Die Erkrankung kann aber in jedem Alter auftreten. Das Risiko, jemals an einem HL zu erkranken, liegt sowohl für Frauen als auch für Männer bei 0,2 % (7).</p> <p>Die Therapieauswahl beim cHL des Erwachsenen erfolgt in Deutschland – je nach initialer Stadieneinteilung der Erkrankung – auf Grundlage der Risikostratifizierung der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSG, German Hodgkin Study Group).</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Etabliert hat sich hierfür die Kombination aus Chemo- und Strahlentherapie als Primärtherapie. Dabei wird die Chemotherapie meist mit den Schemata ABVD (Adriamycin=Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin) oder BEACOPP (Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin und Prednison) durchgeführt. Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko werden mit kurzen Chemotherapieprotokollen in Kombination mit Bestrahlung, Patienten mit hohem Rezidivrisiko mit intensiver Chemotherapie behandelt (3;5;8;9).</p> <p>Für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem cHL stellt eine Reinduktionstherapie, gefolgt von einer Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (auto-SZT) das Mittel der ersten Wahl dar. Zur Reinduktionstherapie werden unterschiedliche Chemotherapieregime eingesetzt wie beispielsweise DHAP (Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin) oder IGEV (Ifosfamid, Gemcitabin, Vinorelbin + Prednisolon) (3;5;8-10).</p> <p>Brentuximab Vedotin (BV) wird angewendet zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären CD30+ HL nach einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption infrage kommen sowie zur Behandlung des CD30+ HL bei Patienten mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer auto-SZT. (11).</p> <p>Nivolumab wird als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären cHL bei Erwachsenen nach einer auto-SZT und Behandlung mit BV eingesetzt (12).</p> <p>Der humanisierte monoklonale (IgG4/Kappa-Isotyp) Antikörper Pembrolizumab hemmt durch die Bindung an den Programmed-Death-1-Rezeptor (PD-1) die Interaktion des Rezeptors mit den Liganden PD-L1 und PD-L2. Die physiologische Aufgabe des PD-1-Signalweges ist es,</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eine dauerhafte T-Zell-Aktivierung und damit eine überschießende Immunreaktion zu verhindern. Der PD-1-Rezeptor fungiert als negativer Regulator der T-Zell-Aktivität, da die Bindung an seine Liganden die T-Zell-Proliferation sowie die Zytokinsekretion, und damit die Immunantwort, hemmt. Er wird auf CD4+- und CD8+-Lymphozyten, B-Lymphozyten und NK-Zellen nachgewiesen. Viele Karzinome zeigen eine hohe PD-L1-Expression (z. B. Melanome, nicht-kleinzellige Lungenkarzinome (NSCLC), Urothelkarzinome) (13). Bei diesen Tumoren aktivieren tumorinfiltrierende Lymphozyten den PD-1-Signalweg. Dadurch wird eine sekundäre T-Zell-Anergie mit reduzierter Prozessierung von Tumorantigenen durch antigenpräsentierende Zellen induziert. Auf diese Weise kann unter Umständen eine zelluläre, gegen den Tumor gerichtete Immunantwort gehemmt werden (14). Auch beim cHL findet sich in HRS-Zellen eine Überexpression von PD-L1/L2 infolge genetischer Veränderungen auf dem Chromosom 9p24.1 (13).</p> <p>Pembrolizumab, ebenso wie Nivolumab, hemmen diesen negativen Regulationsweg und verhindern dadurch die wirksame zytotoxische T-Zell-Reaktion als Antwort auf die Präsentation von Tumorantigenen (13).</p> <p>Pembrolizumab ist als Monotherapie bei Erwachsenen zugelassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms • zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score (TPS) ≥ 50 %) ohne EGFR oder ALK-positive Tumormutationen • zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 1 %) nach vorheriger Chemotherapie 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären cHL bei Erwachsenen nach Versagen einer auto-SZT und einer Behandlung mit BV, oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht infrage kommt (15). <p>In der vorliegenden Stellungnahme soll der Zusatznutzen von Pembrolizumab in der folgenden Indikation beurteilt werden: <u>Behandlung des rezidivierten oder refraktären cHL bei Erwachsenen</u> nach Versagen einer auto-SZT und einer Behandlung mit BV, oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht infrage kommt.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
<p>IQWiG Dossierbewertung, S.3, S. 6 Dossier pU, Modul 4A, S. 47–48</p>	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung</u></p> <p>Die Fragestellung ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) bei Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem cHL nach einer auto-SZT und Behandlung mit BV, oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht infrage kommt.</p> <table border="1" data-bbox="349 730 1263 938"> <thead> <tr> <th data-bbox="349 730 459 798">Fragestellung</th> <th data-bbox="459 730 958 798">Indikation</th> <th data-bbox="958 730 1263 798">ZVT^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="349 798 459 938">1</td> <td data-bbox="459 798 958 938">Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach einer auto-SZT und Behandlung mit BV, oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht infrage kommt.</td> <td data-bbox="958 798 1263 938">Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin</p>	Fragestellung	Indikation	ZVT ^a	1	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach einer auto-SZT und Behandlung mit BV, oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht infrage kommt.	Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
Fragestellung	Indikation	ZVT ^a						
1	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach einer auto-SZT und Behandlung mit BV, oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht infrage kommt.	Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien						
<p>IQWiG Dossierbewertung, S. 3</p>	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Initial unterschied der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bei der Definition der ZVT zwischen zwei Patientengruppen: Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation (SZT) infrage kommen, und Patienten, die nicht für eine weitere SZT infrage kommen. Nach Eingang des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU) hat der G-BA eine Anpassung der ZVT vorgenommen und die beiden Patientengruppen zusammengefasst.</p>	<p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt gefasst:</p> <p>Für Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen</p> <p>- allogene Stammzelltransplantation oder</p>						

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4A, S. 23</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 23</p>	<p>Aus Sicht des IQWiG hat dieses Vorgehen keine inhaltlichen Konsequenzen für die Nutzenbewertung, da der pU in seinem Dossier die genannten Patientengruppen nicht separat bewertet hat.</p> <p>Der pU folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten ZVT und wählt unter Berücksichtigung eigener Ergänzungen Hochdosis-Chemotherapie gefolgt von einer auto-SZT, oder Hochdosis-Chemotherapie gefolgt von einer allogenen Stammzelltransplantation (allo-SZT) als ZVT für Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die für eine SZT infrage kommen. Für Patienten, bei denen eine Therapie mit BV versagt hat und die nicht für eine SZT infrage kommen, wählt der pU die Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist die Auswahl der ZVT angemessen. Sie entspricht den aktuellen nationalen und internationalen Empfehlungen zur Therapie des rezidivierten oder refraktären cHL (6;9;12).</p>	<p>- HDCT gefolgt von ASCT (Hochdosischemotherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation)</p> <p>Für Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen</p> <p>- Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien</p> <p>Änderungsbedarf ergibt sich aus folgenden Gründen:</p> <p>Bei der Festlegung der ursprünglichen zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde in zwei Patientenpopulationen unterteilt: „Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen“ und „Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen“.</p> <p>Von dieser Unterteilung wurde bereits im Beschluss zu Nivolumab im gleichen Anwendungsgebiet (Beschluss vom 15. Juni 2017) mit Würdigung der von klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren vorgetragene Argumente und Einblicke in die Versorgungsrealität aus den folgenden Gründen abgesehen.</p> <p>Die allogene oder autologe Stammzelltransplantation gehören aus klinischer Sicht zu den Therapieoptionen in diesem Anwendungsgebiet, stellen jedoch keinen regelhaften Standard dar. Eine erneute autologe Stammzelltransplantation kommt nur in Einzelfällen bei entsprechendem Therapieerfolg der vorherigen autologen Stammzelltransplantation in Betracht, u. a. bei langer Remissionsdauer. Die Therapieentscheidung für eine</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>allogene Stammzelltransplantation ist im hohen Maße von patientenindividuellen Faktoren abhängig. Diese Therapie weist als einzige ein kuratives Potential, jedoch auch bedeutsame Risiken auf, so dass selbst bei Vorliegen der patientenindividuellen medizinischen Voraussetzungen sowie einer gegebenen Spenderverfügbarkeit die allogene Stammzelltransplantation nicht die alleinige Therapieoption für Patienten darstellt, die für eine allogene Stammzelltransplantation in Frage kommen.</p> <p>Demzufolge ist aus klinischer Sicht und der Versorgungsrealität entsprechend, die Therapieentscheidung bei Patienten in der vorliegenden fortgeschrittenen Therapiesituation eines Hodgkin-Lymphoms individuell sehr unterschiedlich. Daher wird für die gesamte Patientenpopulation laut vorliegendem Anwendungsgebiet die „Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien“ als zweckmäßige Vergleichstherapie dem vorliegenden Beschluss analog dem Beschluss zu Nivolumab im gleichen Anwendungsgebiet (Beschluss vom 15. Juni 2017) zugrunde gelegt. Die allogene und autologe Stammzelltransplantation ist somit nach wie vor von der zweckmäßigen Vergleichstherapie – im Rahmen der Therapie nach Maßgabe des Arztes – umfasst.</p> <p>Die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab bleibt hiervon unberührt.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4A, S. 24, S. 28 ff.</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 24</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 28 ff., S. 111 ff. IQWiG Dossierbewertung, S. 7</p>	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung legt der pU keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) gegenüber der ZVT vor. Für einen adjustierten indirekten Vergleich findet der pU bei seinen Recherchen ebenfalls keine aussagekräftigen Ergebnisse. Nach eigener Angabe zieht er deshalb einen nicht adjustierten indirekten Vergleich (historischer Vergleich) in Betracht, und zwar in erster Linie gegenüber Nivolumab, das für die gleiche Indikation zugelassen ist wie Pembrolizumab.</p> <p>Dieses Vorgehen wird damit begründet, dass keine direkt vergleichende Studie mit der ZVT identifiziert wurde, sodass auf indirekte Vergleiche ausgewichen werden musste. Der pU gibt an, dass adjustierte indirekte Vergleiche über einen gemeinsamen Brückenkomparator nicht durchgeführt werden konnten, da ausschließlich einarmige Studien sowohl für Pembrolizumab als auch für die ZVT vorliegen.</p> <p>Der pU berücksichtigt für den indirekten Vergleich die Daten aus der offenen, einarmigen Zulassungsstudie für Pembrolizumab (KEYNOTE-087, (16)) und die Daten aus der offenen, einarmigen, nicht randomisierten Phase-II-Kohortenstudie mit Nivolumab (Checkmate 205, (17)).</p> <p>In der Studie KEYNOTE-087 wurden Patienten mit cHL nach einer auto-SZT und nach Versagen einer Behandlung mit BV eingeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • in Kohorte 1 Patienten mit Therapieversagen oder Krankheitsprogression nach auto-SZT sowie Rezidiv nach oder Therapieversagen unter anschließender Therapie mit BV, 	<p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet: Für Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphoms (HL) nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Mangels verfügbarer RCTs wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die einarmige Pembrolizumab-Studie KEYNOTE 087 und für die zweckmäßige Vergleichstherapie die einarmige Nivolumab-Studie Checkmate 205 (war Gegenstand der Dossierbewertung A16-76 zu Nivolumab) herangezogen.</p> <p>Die Studie KEYNOTE 087 ist die Zulassungsstudie von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet. Es handelt sich um eine einarmige, offene, multizentrische Studie, in die verschiedene Kohorten eingeschlossen wurden. In Kohorte 1 wurden 69 Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom nach einer ASCT und nach Versagen einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin eingeschlossen. In Kohorte 2 wurden 81 Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom, die nicht für eine ASCT infrage kamen, nach Versagen einer Therapie mit Brentuximab Vedotin</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4A, S. 28 ff., S. 108 ff. IQWiG Dossier- bewertung, S. 8–9</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 129 ff. IQWiG Dossier- bewertung, S. 8–9</p>	<ul style="list-style-type: none"> • in Kohorte 2 Patienten, bei denen die Salvage-Chemotherapie versagte, keine auto-SZT infrage kam und ein Rezidiv nach oder Therapieversagen unter anschließender Therapie mit BV eintrat, • in Kohorte 3 Patienten mit Therapieversagen oder Krankheitsprogression nach auto-SZT, die nach der auto-SZT keine Therapie mit BV erhielten. <p>Für die Nutzenbewertung berücksichtigt der pU nur die Kohorten 1 und 2.</p> <p>In der Checkmate-205-Studie wurden Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem cHL eingeschlossen, die nach einer auto-SZT und einer Behandlung mit BV eine Progression bzw. ein Rezidiv erlitten haben. In der Studie waren drei Kohorten definiert: Kohorte A mit BV unbehandelten Patienten; Kohorte B mit Patienten, die BV als Salvage-Therapie nach Versagen der auto-SZT erhielten, und Kohorte C mit Patienten mit BV-Vortherapie. Für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt der pU nur Kohorte B und stuft die Kohorten A und C für das vorliegende Dossier als nicht relevant ein.</p> <p>Des Weiteren legt der pU Ergebnisse des GHSG-Registers vor, in dem Informationen zur Diagnose, Therapie und Sicherheit der Therapie zu aktuell mehr als 22.000 Patienten mit HL dokumentiert werden. Daraus werden die Daten von insgesamt 58 Patienten für die vorliegende Nutzenbewertung vom pU herangezogen. Der pU führt aber keinen Vergleich dieser Registerdaten mit den Ergebnissen der Pembrolizumab-Studie KEYNOTE-087 durch, da die Patienten aus dem Register nicht mit BV vorbehandelt waren.</p>	<p>eingeschlossen. Die Patienten in beiden Kohorten erfüllen somit die Einschlusskriterien für das vorliegende Anwendungsgebiet. Studienbeginn war der 24.06.2015. Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier Auswertungen zu den Datenschnitten 27.06.2016 und 25.09.2016 vor.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer eingeschlossene Studie Checkmate 205 ist eine einarmige, offene, multizentrische Studie. Studienbeginn war im August 2014. Diese Studie war Gegenstand der Dossierbewertung A16-76 zu Nivolumab im selben Anwendungsgebiet.</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Der Vergleich einzelner Arme aus den beschriebenen Studien ist aus den im Folgenden beschriebenen Gründen nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p> <p><u>Die vorgelegten Daten zu Nivolumab sind unvollständig</u></p> <p>In die Studie Checkmate 205 wurden verschiedene Kohorten eingeschlossen. Dem in der vorliegenden Dossierbewertung untersuchten Anwendungsgebiet entsprechen zum einen alle Patienten der Kohorte B (N= 80), zum anderen 57 von 100 Patienten der Kohorte C. Außerdem entsprechen auch 15 von 23 Patienten der Studie CA209-039 dem untersuchten Anwendungsgebiet. Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier nur die Daten zur Kohorte B der Studie Checkmate 205 vor, primär zum Datenschnitt August 2015,</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>ergänzt um die Daten zu unerwünschten Ereignissen vom Datenschnitt Februar 2016. Obwohl im EPAR zu Nivolumab auch zur interessierenden Teilpopulation der Kohorte C der Studie Checkmate 205 sowie zur Studie CA209-039 Daten vorliegen, berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer diese Informationen in seinem Dossier nicht. Insgesamt ist die vom pharmazeutischen Unternehmer zu Nivolumab vorgelegte Datenlage daher unvollständig.</p> <p><u>weitere Untersuchungen – Registerdaten der German Hodgkin Study Group</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer präsentiert in seinem Dossier Daten von insgesamt 58 Patienten aus dem GHSG Register. Diese Patienten waren alle nicht mit Brentuximab Vedotin vorbehandelt und sind somit für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.</p> <p><u>Ergebnisse der Studien zu Pembrolizumab und Nivolumab</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer stellt in seinem Dossier die Ergebnisse der Studien KEYNOTE 087 und Checkmate 205 lediglich deskriptiv dar und berechnet keine Effektmaße um einem Zusatznutzen von Pembrolizumab abzuleiten. Aus der Betrachtung der Daten zu Pembrolizumab und Nivolumab zeigen sich insgesamt keine Effekte, die so groß sind, als dass sie nicht auf systematischer Verzerrung basieren könnten.</p> <p><u>Gesamtbewertung / Fazit</u></p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Da insgesamt keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab vorliegen, ist ein Zusatznutzen nicht belegt
Dossier pU, Modul 4A, S. 60 ff.	<p><u>Kritik am Studiendesign</u></p> <p>Das Vorgehen beim Vergleich von Pembrolizumab mit Nivolumab könnte formal einem nicht adjustierten, indirekten oder historischen Vergleich entsprechen. Der pU vermeidet jedoch diese Bezeichnung und wählt den Ausdruck „Gegenüberstellungen“. Entsprechend berechnet der pU keine Effektmaße für einen Vergleich von Pembrolizumab mit Nivolumab, sondern stellt lediglich die Ergebnisse der Studien einander gegenüber.</p> <p>Solche Vergleiche – unabhängig von der gewählten Bezeichnung – sind rein methodisch nur sehr begrenzt aussagekräftig, auch wenn sie korrekt durchgeführt werden würden. Dies ist bei der Gegenüberstellung der Ergebnisse von Pembrolizumab und Nivolumab aber nicht der Fall. Wie vom IQWiG ausführlich dargestellt, ist die Ergebnisdarstellung zum einen für Nivolumab in den hier maßgeblichen Situationen beim cHL unvollständig, zum anderen aber auch für Pembrolizumab. In der Studie KEYNOTE-013 ist Pembrolizumab bei 31 Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem cHL eingesetzt worden, von denen ein Großteil (möglicherweise auch alle) für diese Nutzenbewertung relevant gewesen wären (18). Bei dem „Vergleich“ von Pembrolizumab mit Nivolumab in der hier maßgeblichen Indikation durch den pU sind somit die vorliegenden Ergebnisse für beide Wirkstoffe selektiert und auch unvollständig dargestellt.</p>	<p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet: Für Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphoms (HL) nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Mangels verfügbarer RCTs wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die einarmige Pembrolizumab-Studie KEYNOTE 087 und für die zweckmäßige Vergleichstherapie die einarmige Nivolumab-Studie Checkmate 205 (war Gegenstand der Dossierbewertung A16-76 zu Nivolumab) herangezogen.</p> <p>Die Studie KEYNOTE 087 ist die Zulassungsstudie von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet. Es handelt sich um eine einarmige, offene, multizentrische Studie, in die verschiedene Kohorten eingeschlossen wurden.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4A, S. 64</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 8, S. 12</p>	<p>Aus dem GHSR-Register zieht der pU die Daten von insgesamt 58 Patienten heran, 50 Patienten mit einer auto-SZT und 8 Patienten mit einer Salvage-Chemotherapie. Kein Patient hierunter ist nach Angaben des pU allerdings mit BV vorbehandelt. Die Registerdaten sind deshalb aus Sicht der AkdÄ für die vorliegende Bewertung nicht relevant.</p> <p>Des Weiteren entspricht der Vergleich von Pembrolizumab mit Nivolumab nicht einem Vergleich von Pembrolizumab mit der vom G-BA vorgegebenen ZVT. Nivolumab stellt zwar eine Option für eine individuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes dar, ist aber nicht die einzige dafür verfügbare Therapiealternative. Die Teilergebnisse der Studie CHECKMATE 205 eignen sich somit auch inhaltlich nicht für einen „Vergleich“ von Pembrolizumab mit der ZVT (17).</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Einschätzung des IQWiG zu, dass unabhängig von der Unvollständigkeit der Datenlage zu Nivolumab der eingereichte Vergleich keine Umsetzung der ZVT darstellt. Für die AkdÄ ist nicht nachvollziehbar, warum der pU die in der Beratung durch den G-BA ausgesprochenen Empfehlungen nicht beachtet hat, nach denen bei einer derartigen Beschränkung der Behandlungsoptionen eine Begründung erwartet wird, inwieweit damit eine Therapie nach Maßgabe des Arztes noch abgebildet wird.</p>	<p>In Kohorte 1 wurden 69 Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom nach einer ASCT und nach Versagen einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin eingeschlossen. In Kohorte 2 wurden 81 Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom, die nicht für eine ASCT infrage kamen, nach Versagen einer Therapie mit Brentuximab Vedotin eingeschlossen. Die Patienten in beiden Kohorten erfüllen somit die Einschlusskriterien für das vorliegende Anwendungsgebiet. Studienbeginn war der 24.06.2015. Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier Auswertungen zu den Datenschnitten 27.06.2016 und 25.09.2016 vor.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer eingeschlossene Studie Checkmate 205 ist eine einarmige, offene, multizentrische Studie. Studienbeginn war im August 2014. Diese Studie war Gegenstand der Dossierbewertung A16-76 zu Nivolumab im selben Anwendungsgebiet.</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Der Vergleich einzelner Arme aus den beschriebenen Studien ist aus den im Folgenden beschriebenen Gründen nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p> <p><u>Die vorgelegten Daten zu Nivolumab sind unvollständig</u></p> <p>In die Studie Checkmate 205 wurden verschiedene Kohorten eingeschlossen. Dem in der vorliegenden Dossierbewertung untersuchten Anwendungsgebiet entsprechen zum einen alle</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Patienten der Kohorte B (N= 80), zum anderen 57 von 100 Patienten der Kohorte C. Außerdem entsprechen auch 15 von 23 Patienten der Studie CA209-039 dem untersuchten Anwendungsgebiet. Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier nur die Daten zur Kohorte B der Studie Checkmate 205 vor, primär zum Datenschnitt August 2015, ergänzt um die Daten zu unerwünschten Ereignissen vom Datenschnitt Februar 2016. Obwohl im EPAR zu Nivolumab auch zur interessierenden Teilpopulation der Kohorte C der Studie Checkmate 205 sowie zur Studie CA209-039 Daten vorliegen, berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer diese Informationen in seinem Dossier nicht. Insgesamt ist die vom pharmazeutischen Unternehmer zu Nivolumab vorgelegte Datenlage daher unvollständig.</p> <p><u>weitere Untersuchungen – Registerdaten der German Hodgkin Study Group</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer präsentiert in seinem Dossier Daten von insgesamt 58 Patienten aus dem GHSG Register. Diese Patienten waren alle nicht mit Brentuximab Vedotin vorbehandelt und sind somit für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.</p> <p><u>Ergebnisse der Studien zu Pembrolizumab und Nivolumab</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer stellt in seinem Dossier die Ergebnisse der Studien KEYNOTE 087 und Checkmate 205 lediglich deskriptiv dar und berechnet keine Effektmaße um einem Zusatznutzen von Pembrolizumab abzuleiten. Aus der Betrachtung der Daten zu Pembrolizumab und Nivolumab zeigen sich insgesamt keine Effekte, die so groß sind, als</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>dass sie nicht auf systematischer Verzerrung basieren könnten.</p> <p><u>Gesamtbewertung / Fazit</u></p> <p>Da insgesamt keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab vorliegen, ist ein Zusatznutzen nicht belegt</p>
<p>IQWiG Dossierbewertung, S. 11</p>	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Aus den vom pU vorgelegten Ergebnissen und aus weiteren Untersuchungen lässt sich derzeit kein Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der ZVT ableiten. Die vom pU vorgelegten Daten zu Nivolumab sind unvollständig. Davon unabhängig entspricht die Anwendung von Nivolumab in der vom pU herangezogenen Studie Checkmate 205 nicht der vom G-BA festgelegten ZVT. Selbst beim Heranziehen der Daten zu Pembrolizumab im Vergleich zu Nivolumab hätte angesichts der Größenordnung der beobachteten Effekte nicht ausgeschlossen werden können, dass sie allein auf systematischer Verzerrung basieren.</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu Pembrolizumab bei rezidiviertem oder refraktärem cHL zu. Für einen Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT – individuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und vorherigen Therapien – legt der pU keine relevanten Unterlagen vor. Die Gegenüberstellung der Ergebnisse für Pembrolizumab und für Nivolumab in gleicher Indikation ist für die vorliegende Bewertung nicht relevant.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ sind jedoch Checkpoint-Inhibitoren wie Pembrolizumab und Nivolumab aufgrund der in der Einleitung</p>	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet: Für Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphoms (HL) nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Mangels verfügbarer RCTs wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die einarmige Pembrolizumab-Studie KEYNOTE 087 und für die zweckmäßige Vergleichstherapie die einarmige Nivolumab-Studie Checkmate 205 (war Gegenstand der Dossierbewertung A16-76 zu Nivolumab) herangezogen.</p> <p>Die Studie KEYNOTE 087 ist die Zulassungsstudie von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet. Es handelt sich um eine einarmige, offene, multizentrische</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dargestellten pathophysiologischen Befunde beim cHL eine künftig wichtige und vermutlich auch wirksame Therapieoption bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem cHL. Dringend benötigt werden aber aussagekräftige Ergebnisse aus weiteren – möglichst vergleichenden – klinischen Studien. Bei Vorliegen derartiger Ergebnisse sollte eine erneute Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab bzw. Nivolumab in dieser Indikation erfolgen.</p>	<p>Studie, in die verschiedene Kohorten eingeschlossen wurden. In Kohorte 1 wurden 69 Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom nach einer ASCT und nach Versagen einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin eingeschlossen. In Kohorte 2 wurden 81 Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom, die nicht für eine ASCT infrage kamen, nach Versagen einer Therapie mit Brentuximab Vedotin eingeschlossen. Die Patienten in beiden Kohorten erfüllen somit die Einschlusskriterien für das vorliegende Anwendungsgebiet. Studienbeginn war der 24.06.2015. Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier Auswertungen zu den Datenschnitten 27.06.2016 und 25.09.2016 vor.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer eingeschlossene Studie Checkmate 205 ist eine einarmige, offene, multizentrische Studie. Studienbeginn war im August 2014. Diese Studie war Gegenstand der Dossierbewertung A16-76 zu Nivolumab im selben Anwendungsgebiet.</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Der Vergleich einzelner Arme aus den beschriebenen Studien ist aus den im Folgenden beschriebenen Gründen nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p> <p><u>Die vorgelegten Daten zu Nivolumab sind unvollständig</u></p> <p>In die Studie Checkmate 205 wurden verschiedene Kohorten eingeschlossen. Dem in der vorliegenden Dossierbewertung</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>untersuchten Anwendungsgebiet entsprechen zum einen alle Patienten der Kohorte B (N= 80), zum anderen 57 von 100 Patienten der Kohorte C. Außerdem entsprechen auch 15 von 23 Patienten der Studie CA209-039 dem untersuchten Anwendungsgebiet. Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier nur die Daten zur Kohorte B der Studie Checkmate 205 vor, primär zum Datenschnitt August 2015, ergänzt um die Daten zu unerwünschten Ereignissen vom Datenschnitt Februar 2016. Obwohl im EPAR zu Nivolumab auch zur interessierenden Teilpopulation der Kohorte C der Studie Checkmate 205 sowie zur Studie CA209-039 Daten vorliegen, berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer diese Informationen in seinem Dossier nicht. Insgesamt ist die vom pharmazeutischen Unternehmer zu Nivolumab vorgelegte Datenlage daher unvollständig.</p> <p><u>weitere Untersuchungen – Registerdaten der German Hodgkin Study Group</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer präsentiert in seinem Dossier Daten von insgesamt 58 Patienten aus dem GHSG Register. Diese Patienten waren alle nicht mit Brentuximab Vedotin vorbehandelt und sind somit für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.</p> <p><u>Ergebnisse der Studien zu Pembrolizumab und Nivolumab</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer stellt in seinem Dossier die Ergebnisse der Studien KEYNOTE 087 und Checkmate 205 lediglich deskriptiv dar und berechnet keine Effektmaße um einem Zusatznutzen von Pembrolizumab abzuleiten. Aus der Betrachtung der Daten zu Pembrolizumab und Nivolumab</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>zeigen sich insgesamt keine Effekte, die so groß sind, als dass sie nicht auf systematischer Verzerrung basieren könnten.</p> <p><u>Gesamtbewertung / Fazit</u></p> <p>Da insgesamt keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab vorliegen, ist ein Zusatznutzen nicht belegt</p>
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist der Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zur ZVT in der Indikation rezidiertes oder refraktäres cHL nicht belegt.</p>	<p><u>Gesamtbewertung / Fazit</u></p> <p>Da insgesamt keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab vorliegen, ist ein Zusatznutzen nicht belegt</p>

Literaturverzeichnis

1. Mathas S, Hartmann S, Kuppers R: Hodgkin lymphoma: Pathology and biology. *Semin Hematol* 2016; 53: 139-147.
2. Ansell SM: Hodgkin lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2016; 91: 434-442.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V. (DGHO): Leitlinie: Hodgkin Lymphom - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hamatologischer und onkologischer Erkrankungen. Berlin, Stand: Februar 2016.
4. Hutchings M: Targeted immunotherapy in hodgkin lymphoma. *Blood* 2015; 125: 3967-3968.
5. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-029I_S3_Hodgkin_Lymphom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_bei_Erwachsenen_2015-01.pdf. AWMF-Register-Nummer: 018/029OL. Langversion 1.0, Aktualisierung 2015, gültig bis 31. Januar 2018, Stand: Februar 2013.
6. Robert Koch-Institut (RKI): Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?blob=publicationFile (letzter Zugriff: 22. September 2017). Berlin, Stand: November 2016.
7. Robert Koch-Institut (RKI): Zentrum für Krebsregisterdaten (Krebs in Deutschland) Morbus Hodgkin: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/kid_2015_c81_morbus_hodgkin.pdf?blob=publicationFile (letzter Zugriff: 11. September 2017). Berlin, Stand: Dezember 2015.
8. Eichenauer DA, Engert A, Andre M et al.: Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25 Suppl 3: iii70-75.
9. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ et al.: Hodgkin Lymphoma Version 1.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2017; 15: 608-638.
10. Johnson P, McKenzie H: How I treat advanced classical hodgkin lymphoma. *Blood* 2015; 125: 1717-1723.
11. Takeda GmbH: Fachinformation "Adcetris® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Oktober 2016.
12. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGa: Fachinformation "Opdivo® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Juni 2017.
13. Jelinek T, Mihalyova J, Kascak M et al.: PD-1/PD-L1 inhibitors in haematological malignancies: update 2017. *Immunology* 2017: Epub ahead of print.
14. Sundar R, Soong R, Cho BC et al.: Immunotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2014; 85: 101-109.
15. MSD Sharp & Dohme GmbH: Fachinformation "Keytruda® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Mai 2017.
16. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA et al.: Phase II study of the efficacy and safety of Pembrolizumab for relapsed/refractory classic hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2017; 35: 2125-2132.
17. Younes A, Santoro A, Shipp M et al.: Nivolumab for classical hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1283-1294.

18. Armand P, Shipp MA, Ribrag V et al.: Programmed death-1 Blockade with pembrolizumab in patients with classical hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure. J Clin Oncol 2016; 34: 3733-3739.

5.7 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22. September 2017
Stellungnahme zu	Pembrolizumab
Stellungnahme von	<i>DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</i> <i>GHSG German Hodgkin Study Group</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; GHS German Hodgkin Study Group

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																							
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Pembrolizumab (Keytruda®) ist die zweite zugelassene Substanz aus der Gruppe der Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Therapie von Patienten mit refraktärem/rezidiertem Hodgkin Lymphom (HL) nach autologer Stammzelltransplantation (ASZT) und nach Therapie mit Brentuximab Vedotin. Der G-BA hat zwei Subgruppen zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1" data-bbox="165 847 1413 1031"> <thead> <tr> <th></th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>keine</td> <td>nach Maßgabe des Arztes</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Gruppe der Patienten mit rezidiertem Hodgkin Lymphom nach Hochdosistherapie und Therapie mit Brentuximab Vedotin ist klein und umfasst vermutlich weniger als 100 Patienten pro Jahr in Deutschland. Das mittlere Alter liegt zwischen 35 und 40 Jahren. In dieser Indikation gibt es keine Standardtherapie. 		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	keine	nach Maßgabe des Arztes	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>					
	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																				
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																			
keine	nach Maßgabe des Arztes	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-																			

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Die jetzt festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes entsprechend den aktuellen Empfehlungen und der Praxis. • Für die Beurteilung des Zusatznutzens liegen Daten einer einarmigen Phase-II-Studie vor. • Pembrolizumab führt zu Remissionsraten von 65–75% mit einer progressionsfreien Überlebenszeit von über einem Jahr und einer 1-Jahres-Überlebensrate >95%. Pembrolizumab verbessert die klinische Symptomatik und die allgemeine Lebensqualität. • Die Nebenwirkungsrate ist niedrig. <p>Im indirekten Vergleich ist Pembrolizumab bei dieser sehr heterogenen Patientenpopulation wirksamer und besser verträglich als andere Therapieoptionen aus dem Bereich der Zytostatika oder der allogenen Stammzelltransplantation. Daten zum direkten Vergleich mit Nivolumab liegen nicht vor.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Das Hodgkin-Lymphom ist eine maligne Erkrankung des lymphatischen Systems [1, 2]. Betroffen sind vor allem Jugendliche und junge Erwachsene, ein Hodgkin-Lymphom kann aber auch im höheren Lebensalter auftreten. Die Inzidenz beträgt 2-3/100.000 pro Jahr. Der Altersgipfel liegt bei 32 Jahren. Die häufigsten Primärlokalisationen sind zervikal (60-80%), mediastinal und inguinal. Die Ausbreitung des Hodgkin-Lymphoms erfolgt sowohl lymphogen als auch hämatogen oder per continuitatem in extralymphatische Organe.</p> <p>Durch eine Stadien-adaptierte Therapie können heute über 80% aller Patienten langfristig geheilt werden. Damit ist das Hodgkin Lymphom eine der am besten behandelbaren onkologischen Erkrankungen im Erwachsenenalter [2]. Unter der Federführung der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSG) wurde 2012 eine S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten erstellt und 2017 aktualisiert [2].</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Auf der Grundlage der initialen Stadieneinteilung hat die Deutsche Hodgkin Studiengruppe (GHSG) eine Stratifizierung für die risikoadaptierte Therapie entwickelt: Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko werden mit</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; GHSg German Hodgkin Study Group

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kurzen Chemotherapieprotokollen in Kombination mit Bestrahlung, Patienten mit hohem Rezidivrisiko mit intensiver Chemotherapie behandelt. Durch die Stadien-adaptierte Therapie können heute über 80% aller Patienten langfristig geheilt werden. Damit ist das Hodgkin Lymphom eine der am besten behandelbaren onkologischen Erkrankungen im Erwachsenenalter. <i>Die Empfehlungen zur Therapie im Rezidiv sind in Abbildung 1 dargestellt.</i></p> <p>Abbildung 1: Empfehlungen für die Therapie von erwachsenen Patienten mit Hodgkin Lymphom im Rezidiv [1]</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>The flowchart starts with 'Rezidiv, histologisch gesichert' and branches into three main categories based on relapse timing and previous therapy: <ul style="list-style-type: none"> Frührezidiv nach Therapie mit einer Polychemotherapie ± RT: <ul style="list-style-type: none"> For HDCT¹ suitable: 2x DHAP² + HDCT und autologe SZT³, followed by Nachsorge or Brentuximab Vedotin⁴. Not for HDCT¹ suitable: <ul style="list-style-type: none"> For CT⁵ suitable: Rezidiv-Chemotherapie. Not for CT⁵ suitable: Brentuximab Vedotin. Spätrezidiv nach Therapie eines frühen Stadiums (z.B. 2x ABVD² + 30Gy IF-RT⁶): <ul style="list-style-type: none"> For HDCT¹ suitable: 2x DHAP² + HDCT und autologe SZT³, followed by Nachsorge or Brentuximab Vedotin⁴. Not for HDCT¹ suitable: 6x BEACOPP esk. + RT mit 30 Gy auf Reste >1,5cm. For CT⁵ suitable: Rezidiv-Chemotherapie. Not for CT⁵ suitable: Brentuximab Vedotin. Spätrezidiv nach Therapie eines intermediären oder fortgeschrittenen Stadiums?: <ul style="list-style-type: none"> For HDCT¹ suitable: 2x DHAP² + HDCT und autologe SZT³, followed by Nachsorge or Brentuximab Vedotin⁴. Not for HDCT¹ suitable: <ul style="list-style-type: none"> For CT⁵ suitable: Rezidiv-Chemotherapie. Not for CT⁵ suitable: Brentuximab Vedotin. The flowchart then details subsequent treatment options based on 'Nicht-Ansprechen, Rezidiv, Kontraindikation oder Unverträglichkeit' at four levels: <ul style="list-style-type: none"> Level 1: <ul style="list-style-type: none"> For SZT suitable: allogene SZT or HDCT und autologe SZT. Not for SZT suitable: Brentuximab Vedotin, PD1-Inhibitor, or allogene SZT/HDCT und autologe SZT. Level 2: <ul style="list-style-type: none"> Brentuximab Vedotin? PD1-Inhibitor. individuelles Therapiekonzept or BSC or experimentelle Studie. Brentuximab Vedotin? PD1-Inhibitor. individuelles Therapiekonzept or BSC or experimentelle Studie. Level 3: <ul style="list-style-type: none"> PD1-Inhibitor. individuelles Therapiekonzept or BSC or experimentelle Studie. Brentuximab Vedotin? PD1-Inhibitor. individuelles Therapiekonzept or BSC or experimentelle Studie. Level 4: <ul style="list-style-type: none"> individuelles Therapiekonzept. individuelles Therapiekonzept. individuelles Therapiekonzept. </p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im ersten Rezidiv wird in kurativer Intention eine Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation angestrebt. Es gibt keine validierte Methode zur Selektion von Patienten für diese aggressive Intervention. Sie wird jedoch in der Regel nur bei Patienten <65 Jahren angewendet, das mediane Alter in den publizierten Studien liegt <40 Jahre. Wird die Eignung zur Hochdosis-Chemotherapie durch den behandelnden Arzt festgestellt, gilt diese Intervention aufgrund ihres kurativen Potentials als Standardtherapie [1, 2].</p> <p>Nur etwa die Hälfte aller Hochdosischemotherapie-fähigen Patienten kommt in eine dauerhafte Remission, jeder zweite Patient rezidiert. Die Prognose dieser Patienten war bis vor kurzem außerordentlich schlecht mit einer mittleren Überlebenszeit von 1,3 Jahren [3]. In dieser Situation ist Brentuximab Vedotin zugelassen und wird seitdem als Standardtherapie eingesetzt. Nach Versagen von Brentuximab Vedotin gab es bisher keine Standardtherapie.</p> <p>Im November 2016 wurde der monoklonale Anti-PD-1 Antikörper Nivolumab von der EMA zur Therapie von Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Hodgkin Lymphom zugelassen [4]. Pembrolizumab ist das zweite Arzneimittel aus dieser neuen Substanzklasse. Pembrolizumab blockiert die PD-1/PD-L vermittelte Inhibition aktivierter T-Zellen und verstärkt die autologe Immunreaktion. Pembrolizumab ist zugelassen für die Therapie des fortgeschrittenen Melanoms sowie des fortgeschrittenen NSCLC in der Erst- und Zweitlinientherapie. Klinische Studien zeigen Wirksamkeit bei vielen anderen Tumorentitäten. Mögliche Prädiktoren für ein Ansprechen auf die Therapie mit Anti-PD-1-Antikörpern sind die Expression von PD-L1 und die Anzahl genetischer Aberrationen mit Bildung von immunogenen Neoantigenen [5].</p> <p>Bei Patienten mit Hodgkin Lymphom sprechen experimentelle Daten für eine wichtige Rolle des PD-1/PD-L Mechanismus in der ineffektiven, autologen Immunantwort. PD-1 ist auf tumorinfiltrierenden peripheren T Zellen von Patienten mit Hodgkin Lymphom nachweisbar, PD-Liganden werden von Reed-Sternberg-Zellen exprimiert werden, und Epstein-Barr-Infektionen induzieren die Expression von PD-L1 [6]. Es muss jedoch drauf hingewiesen werden, dass der Wirkmechanismus beim klassischen Hodgkin Lymphom nicht geklärt ist und auch eine Interaktion mit dem Tumor Microenvironment, von dem die Hodgkin-Zelle abhängig ist, gut denkbar ist. Dafür spricht aus klinischer Sicht das schnelle klinische Ansprechen auf Anti-PD-1 Antikörper-Therapien innerhalb weniger Stunden bis Tage sowie die fehlende Flare-Reaktion.</p>	

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Daten zu Pembrolizumab bei Patienten mit Hodgkin Lymphom sind in Tabelle 2 zusammengefasst.									
Tabelle 2: Pembrolizumab bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Hodgkin Lymphom									
Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜL ⁴		
Checkmate 39 (CA209-039) [7]	nach autologer SZT ⁵ oder >2 Vortherapien	-	Nivolumab	23	87	12,7 Monate	93,3% ⁷		
Checkmate 205 (CA209-205) A [7]	nach autologer SZT, kein Brentuximab Vedotin	-	Nivolumab	63	-	-	-		
Checkmate 205 (CA209-205) B [7]	nach autologer SZT und Brentuximab Vedotin	-	Nivolumab	80	67,5	14,8 Monate	94,9% ⁷		
Checkmate 205 (CA209-205) C [7]	nach autologer SZT / Brentuximab Vedotin (Reihenfolge variabel)	-	Nivolumab	100	-	11,2 Monate	93,9% ⁸		
Keynote 087, A (1 ⁹) [8]	nach autologer SZT und Brentuximab Vedotin	-	Pembrolizumab	69	73,9	13,7 Monate	98,6% ⁷		
Keynote 087, B (2 ⁹) [8]	nach Brentuximab Vedotin, keine autologe SZT	-	Pembrolizumab	81	64,2	52,9% ⁷	97,0% ⁷		
Keynote 087, C [8]	nach autologer SZT, kein Brentuximab Vedotin	-	Pembrolizumab	60	70,0				

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; GHSG German Hodgkin Study Group

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>¹ N – Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate; ³ PFÜ - Progressionsfreies Überleben in Monaten oder %; ⁴ ÜL – Gesamtüberleben in Monaten oder %; ⁵ ASZT – autologe Stammzelltransplantation; ⁶ Rate nach 24 Wochen; ⁷ Rate nach 12 Monaten; ⁸ Rate nach 6 Monaten; ⁹ Nummerierung im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers;</p> <p>Die hohen, anhaltenden Remissionsraten und das akzeptable Sicherheitsprofil haben im Mai 2017 zur Zulassung von Pembrolizumab durch die EMA beim rezidivierten/refraktären Hodgkin Lymphom nach autologer Stammzelltransplantation und Therapie mit Brentuximab Vedotin bzw. bei Patienten nach Brentuximab geführt, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; GHSG German Hodgkin Study Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die Festlegungen der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden vom G-BA im Anschluss an die Anhörung zu Nivolumab bei Patienten mit rezidiviertem/refraktären Hodgkin Lymphom geändert und jetzt auch für Pembrolizumab übernommen.</p> <p>Aufgrund der hohen Wirksamkeit und der guten Verträglichkeit von Nivolumab empfehlen wir jetzt im Rezidiv nach Brentuximab die Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor. Zweckmäßige Vergleichstherapie in dieser Therapieindikation ist jetzt Nivolumab.</p>	<p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt gefasst:</p> <p>Für Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen</p> <ul style="list-style-type: none"> - allogene Stammzelltransplantation <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> - HDCT gefolgt von ASCT (Hochdosischemotherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation) <p>Für Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien <p>Änderungsbedarf ergibt sich aus folgenden Gründen:</p> <p>Bei der Festlegung der ursprünglichen zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde in zwei Patientenpopulationen unterteilt: „Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; GHSB German Hodgkin Study Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>kommen“ und „Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen“.</p> <p>Von dieser Unterteilung wurde bereits im Beschluss zu Nivolumab im gleichen Anwendungsgebiet (Beschluss vom 15. Juni 2017) mit Würdigung der von klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren vorgetragene Argumente und Einblicke in die Versorgungsrealität aus den folgenden Gründen abgesehen.</p> <p>Die allogene oder autologe Stammzelltransplantation gehören aus klinischer Sicht zu den Therapieoptionen in diesem Anwendungsgebiet, stellen jedoch keinen regelhaften Standard dar. Eine erneute autologe Stammzelltransplantation kommt nur in Einzelfällen bei entsprechendem Therapieerfolg der vorherigen autologen Stammzelltransplantation in Betracht, u. a. bei langer Remissionsdauer. Die Therapieentscheidung für eine allogene Stammzelltransplantation ist im hohen Maße von patientenindividuellen Faktoren abhängig. Diese Therapie weist als einzige ein kuratives Potential, jedoch auch bedeutsame Risiken auf, so dass selbst bei Vorliegen der patientenindividuellen medizinischen Voraussetzungen sowie einer gegebenen Spenderverfügbarkeit die allogene Stammzelltransplantation nicht die alleinige Therapieoption für Patienten darstellt, die für eine allogene Stammzelltransplantation in Frage kommen.</p> <p>Demzufolge ist aus klinischer Sicht und der Versorgungsrealität entsprechend, die Therapieentscheidung bei Patienten in der</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; GHSG German Hodgkin Study Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>vorliegenden fortgeschrittenen Therapiesituation eines Hodgkin-Lymphoms individuell sehr unterschiedlich. Daher wird für die gesamte Patientenpopulation laut vorliegendem Anwendungsgebiet die „Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien“ als zweckmäßige Vergleichstherapie dem vorliegenden Beschluss analog dem Beschluss zu Nivolumab im gleichen Anwendungsgebiet (Beschluss vom 15. Juni 2017) zugrunde gelegt. Die allogene und autologe Stammzelltransplantation ist somit nach wie vor von der zweckmäßigen Vergleichstherapie – im Rahmen der Therapie nach Maßgabe des Arztes – umfasst.</p> <p>Die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab bleibt hiervon unberührt.</p>
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist Keynote 087CA209-205, eine internationale, offene, nicht-randomisierte Phase-II-Studie bei 210 Patienten mit rezidiviertem/refraktären Hodgkin Lymphom. An der Studie waren auch 2 Zentren aus Deutschland beteiligt. Die Studie gliedert sich in drei Kohorten:</p> <p><u>Studie Keynote 087, Kohorte A (1 im Dossier des pU)</u></p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; GHSG German Hodgkin Study Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eingeschlossen wurden Patienten nach autologer Stammzelltransplantation und Therapie mit Brentuximab Vedotin.</p> <p><u>Studie Keynote 087, Kohorte B (2 im Dossier des pU)</u></p> <p>Eingeschlossen wurden Patienten nach Rezidiv-Chemotherapie und nach Brentuximab Vedotin, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet waren.</p> <p><u>Studie Keynote 087, Kohorte C</u></p> <p>In diese Kohorte wurden Patienten eingeschlossen, nach einer autologen Stammzelltransplantation keine Therapie mit Brentuximab Vedotin erhielten. Diese Indikation ist nicht durch die Zulassung abgedeckt und nicht Bestandteil der frühen Nutzenbewertung. In der klinischen Realität gibt es diese Kohorte von Patienten, die z. B. aufgrund einer Polyneuropathie nicht für die Therapie mit Brentuximab Vedotin geeignet sind.</p> <p>Die Ergebnisse der Studie Keynote 087 wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [8].</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation, insbesondere auch unter Berücksichtigung des medianen Alters der Studienpatienten von 35 Jahren. Die Gesamtüberlebenszeit war nicht der primäre Endpunkt der Zulassungsstudie.</p> <p>In den verschiedenen Studien und Kohorten war die mediane Gesamtüberlebenszeit zum Zeitpunkt der Auswertung nicht erreicht.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer vergleicht die Daten von Keynote 087 mit den Daten von Checkmate 205 zur Wirksamkeit von Nivolumab und mit den Daten der GHSG, der deutschen Hodgkin-Studiengruppe. Gegenüber den Registerdaten der GHSG ergibt sich für die Kohorte 1 ein numerischer Vorteil zugunsten von Pembrolizumab.</p>	<p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet: Für Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphoms (HL) nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Mangels verfügbarer RCTs wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die einarmige Pembrolizumab-Studie KEYNOTE 087 und für die zweckmäßige Vergleichstherapie die einarmige Nivolumab-Studie Checkmate 205 (war Gegenstand der Dossierbewertung A16-76 zu Nivolumab) herangezogen.</p> <p>Die Studie KEYNOTE 087 ist die Zulassungsstudie von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet. Es handelt sich um eine einarmige, offene, multizentrische Studie, in die verschiedene Kohorten eingeschlossen wurden. In Kohorte 1 wurden 69 Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom nach einer ASCT und nach Versagen einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin eingeschlossen. In Kohorte 2 wurden 81 Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom, die nicht für eine ASCT infrage</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; GHSG German Hodgkin Study Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>kamen, nach Versagen einer Therapie mit Brentuximab Vedotin eingeschlossen. Die Patienten in beiden Kohorten erfüllen somit die Einschlusskriterien für das vorliegende Anwendungsgebiet. Studienbeginn war der 24.06.2015. Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier Auswertungen zu den Datenschnitten 27.06.2016 und 25.09.2016 vor.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer eingeschlossene Studie Checkmate 205 ist eine einarmige, offene, multizentrische Studie. Studienbeginn war im August 2014. Diese Studie war Gegenstand der Dossierbewertung A16-76 zu Nivolumab im selben Anwendungsgebiet.</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Der Vergleich einzelner Arme aus den beschriebenen Studien ist aus den im Folgenden beschriebenen Gründen nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p> <p><u>Die vorgelegten Daten zu Nivolumab sind unvollständig</u></p> <p>In die Studie Checkmate 205 wurden verschiedene Kohorten eingeschlossen. Dem in der vorliegenden Dossierbewertung untersuchten Anwendungsgebiet entsprechen zum einen alle Patienten der Kohorte B (N= 80), zum anderen 57 von 100 Patienten der Kohorte C. Außerdem entsprechen auch 15 von 23 Patienten der Studie CA209-039 dem untersuchten Anwendungsgebiet. Der</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; GHSG German Hodgkin Study Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier nur die Daten zur Kohorte B der Studie Checkmate 205 vor, primär zum Datenschnitt August 2015, ergänzt um die Daten zu unerwünschten Ereignissen vom Datenschnitt Februar 2016. Obwohl im EPAR zu Nivolumab auch zur interessierenden Teilpopulation der Kohorte C der Studie Checkmate 205 sowie zur Studie CA209-039 Daten vorliegen, berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer diese Informationen in seinem Dossier nicht. Insgesamt ist die vom pharmazeutischen Unternehmer zu Nivolumab vorgelegte Datenlage daher unvollständig.</p> <p><u>weitere Untersuchungen – Registerdaten der German Hodgkin Study Group</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer präsentiert in seinem Dossier Daten von insgesamt 58 Patienten aus dem GHSG Register. Diese Patienten waren alle nicht mit Brentuximab Vedotin vorbehandelt und sind somit für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.</p> <p><u>Ergebnisse der Studien zu Pembrolizumab und Nivolumab</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer stellt in seinem Dossier die Ergebnisse der Studien KEYNOTE 087 und Checkmate 205 lediglich deskriptiv dar und berechnet keine Effektmaße um einem Zusatznutzen von Pembrolizumab abzuleiten. Aus der Betrachtung der Daten zu Pembrolizumab und Nivolumab zeigen sich insgesamt</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; GHSG German Hodgkin Study Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		keine Effekte, die so groß sind, als dass sie nicht auf systematischer Verzerrung basieren könnten. <u>Gesamtbewertung / Fazit</u> Da insgesamt keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab vorliegen, ist ein Zusatznutzen nicht belegt
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</p> <p>Der Median des progressionsfreien Überlebens (PFÜ) lag in Kohorte 1 bei 13,7 Monaten, in Kohorte 2 war er nicht erreicht. Die Ergebnisse sind vergleichbar mit denen von Nivolumab, siehe Tabelle 2.</p>	<p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet: Für Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphoms (HL) nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Mangels verfügbarer RCTs wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die einarmige Pembrolizumab-Studie KEYNOTE 087 und für die zweckmäßige Vergleichstherapie die einarmige Nivolumab-Studie Checkmate 205 (war Gegenstand der Dossierbewertung A16-76 zu Nivolumab) herangezogen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; GHSG German Hodgkin Study Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die Studie KEYNOTE 087 ist die Zulassungsstudie von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet. Es handelt sich um eine einarmige, offene, multizentrische Studie, in die verschiedene Kohorten eingeschlossen wurden. In Kohorte 1 wurden 69 Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom nach einer ASCT und nach Versagen einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin eingeschlossen. In Kohorte 2 wurden 81 Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom, die nicht für eine ASCT infrage kamen, nach Versagen einer Therapie mit Brentuximab Vedotin eingeschlossen. Die Patienten in beiden Kohorten erfüllen somit die Einschlusskriterien für das vorliegende Anwendungsgebiet. Studienbeginn war der 24.06.2015. Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier Auswertungen zu den Datenschnitten 27.06.2016 und 25.09.2016 vor.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer eingeschlossene Studie Checkmate 205 ist eine einarmige, offene, multizentrische Studie. Studienbeginn war im August 2014. Diese Studie war Gegenstand der Dossierbewertung A16-76 zu Nivolumab im selben Anwendungsgebiet.</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Der Vergleich einzelner Arme aus den beschriebenen Studien ist aus den im Folgenden beschriebenen Gründen nicht geeignet, um</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; GHSG German Hodgkin Study Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Aussagen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p> <p><u>Die vorgelegten Daten zu Nivolumab sind unvollständig</u></p> <p>In die Studie Checkmate 205 wurden verschiedene Kohorten eingeschlossen. Dem in der vorliegenden Dossierbewertung untersuchten Anwendungsgebiet entsprechen zum einen alle Patienten der Kohorte B (N= 80), zum anderen 57 von 100 Patienten der Kohorte C. Außerdem entsprechen auch 15 von 23 Patienten der Studie CA209-039 dem untersuchten Anwendungsgebiet. Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier nur die Daten zur Kohorte B der Studie Checkmate 205 vor, primär zum Datenschnitt August 2015, ergänzt um die Daten zu unerwünschten Ereignissen vom Datenschnitt Februar 2016. Obwohl im EPAR zu Nivolumab auch zur interessierenden Teilpopulation der Kohorte C der Studie Checkmate 205 sowie zur Studie CA209-039 Daten vorliegen, berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer diese Informationen in seinem Dossier nicht. Insgesamt ist die vom pharmazeutischen Unternehmer zu Nivolumab vorgelegte Datenlage daher unvollständig.</p> <p><u>weitere Untersuchungen – Registerdaten der German Hodgkin Study Group</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer präsentiert in seinem Dossier Daten von insgesamt 58 Patienten aus dem GHSG Register. Diese</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Patienten waren alle nicht mit Brentuximab Vedotin vorbehandelt und sind somit für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.</p> <p><u>Ergebnisse der Studien zu Pembrolizumab und Nivolumab</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer stellt in seinem Dossier die Ergebnisse der Studien KEYNOTE 087 und Checkmate 205 lediglich deskriptiv dar und berechnet keine Effektmaße um einem Zusatznutzen von Pembrolizumab abzuleiten. Aus der Betrachtung der Daten zu Pembrolizumab und Nivolumab zeigen sich insgesamt keine Effekte, die so groß sind, als dass sie nicht auf systematischer Verzerrung basieren könnten.</p> <p><u>Gesamtbewertung / Fazit</u></p> <p>Da insgesamt keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab vorliegen, ist ein Zusatznutzen nicht belegt</p>
	<p>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</p> <p>Die Remissionsraten liegen zwischen 64 und 74%, in der Mehrheit partielle Remissionen. Die Remissionsraten liegen deutlich höher als in den Registerdaten der GHSG. Die Raten kompletter Remissionen unter Pembrolizumab liegen in den drei publizierten Kohorten zwischen 20 und 25% [8].</p>	<p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet: Für Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphoms (HL) nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt,</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; GHSG German Hodgkin Study Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Mangels verfügbarer RCTs wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die einarmige Pembrolizumab-Studie KEYNOTE 087 und für die zweckmäßige Vergleichstherapie die einarmige Nivolumab-Studie Checkmate 205 (war Gegenstand der Dossierbewertung A16-76 zu Nivolumab) herangezogen.</p> <p>Die Studie KEYNOTE 087 ist die Zulassungsstudie von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet. Es handelt sich um eine einarmige, offene, multizentrische Studie, in die verschiedene Kohorten eingeschlossen wurden. In Kohorte 1 wurden 69 Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom nach einer ASCT und nach Versagen einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin eingeschlossen. In Kohorte 2 wurden 81 Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom, die nicht für eine ASCT infrage kamen, nach Versagen einer Therapie mit Brentuximab Vedotin eingeschlossen. Die Patienten in beiden Kohorten erfüllen somit die Einschlusskriterien für das vorliegende Anwendungsgebiet. Studienbeginn war der 24.06.2015. Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier Auswertungen zu den Datenschnitten 27.06.2016 und 25.09.2016 vor.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; GHSG German Hodgkin Study Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer eingeschlossene Studie Checkmate 205 ist eine einarmige, offene, multizentrische Studie. Studienbeginn war im August 2014. Diese Studie war Gegenstand der Dossierbewertung A16-76 zu Nivolumab im selben Anwendungsgebiet.</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Der Vergleich einzelner Arme aus den beschriebenen Studien ist aus den im Folgenden beschriebenen Gründen nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p> <p><u>Die vorgelegten Daten zu Nivolumab sind unvollständig</u></p> <p>In die Studie Checkmate 205 wurden verschiedene Kohorten eingeschlossen. Dem in der vorliegenden Dossierbewertung untersuchten Anwendungsgebiet entsprechen zum einen alle Patienten der Kohorte B (N= 80), zum anderen 57 von 100 Patienten der Kohorte C. Außerdem entsprechen auch 15 von 23 Patienten der Studie CA209-039 dem untersuchten Anwendungsgebiet. Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier nur die Daten zur Kohorte B der Studie Checkmate 205 vor, primär zum Datenschnitt August 2015, ergänzt um die Daten zu unerwünschten Ereignissen vom Datenschnitt Februar 2016. Obwohl im EPAR zu Nivolumab auch zur interessierenden Teilpopulation der Kohorte C der Studie Checkmate 205 sowie zur Studie CA209-039 Daten</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; GHSG German Hodgkin Study Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>vorliegen, berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer diese Informationen in seinem Dossier nicht. Insgesamt ist die vom pharmazeutischen Unternehmer zu Nivolumab vorgelegte Datenlage daher unvollständig.</p> <p><u>weitere Untersuchungen – Registerdaten der German Hodgkin Study Group</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer präsentiert in seinem Dossier Daten von insgesamt 58 Patienten aus dem GHSG Register. Diese Patienten waren alle nicht mit Brentuximab Vedotin vorbehandelt und sind somit für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.</p> <p><u>Ergebnisse der Studien zu Pembrolizumab und Nivolumab</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer stellt in seinem Dossier die Ergebnisse der Studien KEYNOTE 087 und Checkmate 205 lediglich deskriptiv dar und berechnet keine Effektmaße um einem Zusatznutzen von Pembrolizumab abzuleiten. Aus der Betrachtung der Daten zu Pembrolizumab und Nivolumab zeigen sich insgesamt keine Effekte, die so groß sind, als dass sie nicht auf systematischer Verzerrung basieren könnten.</p> <p><u>Gesamtbewertung / Fazit</u></p> <p>Da insgesamt keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab vorliegen, ist ein Zusatznutzen nicht belegt</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Erfreulicherweise wurden auch in dieser nicht-randomisierten Studie zu einem neuen Checkpoint-Inhibitor beim Hodgkin Lymphom umfangreiche Daten zur Lebensqualität mittels validierter Fragebögen erhoben. In fast allen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie in der Visuellen Analogskala EQ-5D fand sich in Woche 24 eine Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zum Studienbeginn.</p>	<p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet: Für Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphoms (HL) nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Mangels verfügbarer RCTs wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die einarmige Pembrolizumab-Studie KEYNOTE 087 und für die zweckmäßige Vergleichstherapie die einarmige Nivolumab-Studie Checkmate 205 (war Gegenstand der Dossierbewertung A16-76 zu Nivolumab) herangezogen.</p> <p>Die Studie KEYNOTE 087 ist die Zulassungsstudie von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet. Es handelt sich um eine einarmige, offene, multizentrische Studie, in die verschiedene Kohorten eingeschlossen wurden. In Kohorte 1 wurden 69 Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom nach einer ASCT und nach Versagen einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin eingeschlossen. In Kohorte 2 wurden 81 Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom, die nicht für eine ASCT infrage</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; GHSG German Hodgkin Study Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>kamen, nach Versagen einer Therapie mit Brentuximab Vedotin eingeschlossen. Die Patienten in beiden Kohorten erfüllen somit die Einschlusskriterien für das vorliegende Anwendungsgebiet. Studienbeginn war der 24.06.2015. Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier Auswertungen zu den Datenschnitten 27.06.2016 und 25.09.2016 vor.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer eingeschlossene Studie Checkmate 205 ist eine einarmige, offene, multizentrische Studie. Studienbeginn war im August 2014. Diese Studie war Gegenstand der Dossierbewertung A16-76 zu Nivolumab im selben Anwendungsgebiet.</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Der Vergleich einzelner Arme aus den beschriebenen Studien ist aus den im Folgenden beschriebenen Gründen nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p> <p><u>Die vorgelegten Daten zu Nivolumab sind unvollständig</u></p> <p>In die Studie Checkmate 205 wurden verschiedene Kohorten eingeschlossen. Dem in der vorliegenden Dossierbewertung untersuchten Anwendungsgebiet entsprechen zum einen alle Patienten der Kohorte B (N= 80), zum anderen 57 von 100 Patienten der Kohorte C. Außerdem entsprechen auch 15 von 23 Patienten der Studie CA209-039 dem untersuchten Anwendungsgebiet. Der</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; GHSG German Hodgkin Study Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier nur die Daten zur Kohorte B der Studie Checkmate 205 vor, primär zum Datenschnitt August 2015, ergänzt um die Daten zu unerwünschten Ereignissen vom Datenschnitt Februar 2016. Obwohl im EPAR zu Nivolumab auch zur interessierenden Teilpopulation der Kohorte C der Studie Checkmate 205 sowie zur Studie CA209-039 Daten vorliegen, berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer diese Informationen in seinem Dossier nicht. Insgesamt ist die vom pharmazeutischen Unternehmer zu Nivolumab vorgelegte Datenlage daher unvollständig.</p> <p><u>weitere Untersuchungen – Registerdaten der German Hodgkin Study Group</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer präsentiert in seinem Dossier Daten von insgesamt 58 Patienten aus dem GHSG Register. Diese Patienten waren alle nicht mit Brentuximab Vedotin vorbehandelt und sind somit für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.</p> <p><u>Ergebnisse der Studien zu Pembrolizumab und Nivolumab</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer stellt in seinem Dossier die Ergebnisse der Studien KEYNOTE 087 und Checkmate 205 lediglich deskriptiv dar und berechnet keine Effektmaße um einem Zusatznutzen von Pembrolizumab abzuleiten. Aus der Betrachtung der Daten zu Pembrolizumab und Nivolumab zeigen sich insgesamt</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; GHSG German Hodgkin Study Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		keine Effekte, die so groß sind, als dass sie nicht auf systematischer Verzerrung basieren könnten. <u>Gesamtbewertung / Fazit</u> Da insgesamt keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab vorliegen, ist ein Zusatznutzen nicht belegt
	<p>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</p> <p>Die häufigsten Nebenwirkungen, die unter Pembrolizumab auftraten, waren Hypothyreose (12,4%) und Fieber (10,5%). Die häufigsten Nebenwirkungen im CTCAE Grad ¼ waren Neutropenie (2,4%), Dyspnoe (1%) und Diarrhoe (1%) [8].</p>	<p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet: Für Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphoms (HL) nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Mangels verfügbarer RCTs wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die einarmige Pembrolizumab-Studie KEYNOTE 087 und für die zweckmäßige Vergleichstherapie die einarmige Nivolumab-Studie Checkmate 205 (war Gegenstand der Dossierbewertung A16-76 zu Nivolumab) herangezogen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; GHSG German Hodgkin Study Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die Studie KEYNOTE 087 ist die Zulassungsstudie von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet. Es handelt sich um eine einarmige, offene, multizentrische Studie, in die verschiedene Kohorten eingeschlossen wurden. In Kohorte 1 wurden 69 Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom nach einer ASCT und nach Versagen einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin eingeschlossen. In Kohorte 2 wurden 81 Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom, die nicht für eine ASCT infrage kamen, nach Versagen einer Therapie mit Brentuximab Vedotin eingeschlossen. Die Patienten in beiden Kohorten erfüllen somit die Einschlusskriterien für das vorliegende Anwendungsgebiet. Studienbeginn war der 24.06.2015. Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier Auswertungen zu den Datenschnitten 27.06.2016 und 25.09.2016 vor.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer eingeschlossene Studie Checkmate 205 ist eine einarmige, offene, multizentrische Studie. Studienbeginn war im August 2014. Diese Studie war Gegenstand der Dossierbewertung A16-76 zu Nivolumab im selben Anwendungsgebiet.</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Der Vergleich einzelner Arme aus den beschriebenen Studien ist aus den im Folgenden beschriebenen Gründen nicht geeignet, um</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; GHSG German Hodgkin Study Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Aussagen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p> <p><u>Die vorgelegten Daten zu Nivolumab sind unvollständig</u></p> <p>In die Studie Checkmate 205 wurden verschiedene Kohorten eingeschlossen. Dem in der vorliegenden Dossierbewertung untersuchten Anwendungsgebiet entsprechen zum einen alle Patienten der Kohorte B (N= 80), zum anderen 57 von 100 Patienten der Kohorte C. Außerdem entsprechen auch 15 von 23 Patienten der Studie CA209-039 dem untersuchten Anwendungsgebiet. Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier nur die Daten zur Kohorte B der Studie Checkmate 205 vor, primär zum Datenschnitt August 2015, ergänzt um die Daten zu unerwünschten Ereignissen vom Datenschnitt Februar 2016. Obwohl im EPAR zu Nivolumab auch zur interessierenden Teilpopulation der Kohorte C der Studie Checkmate 205 sowie zur Studie CA209-039 Daten vorliegen, berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer diese Informationen in seinem Dossier nicht. Insgesamt ist die vom pharmazeutischen Unternehmer zu Nivolumab vorgelegte Datenlage daher unvollständig.</p> <p><u>weitere Untersuchungen – Registerdaten der German Hodgkin Study Group</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer präsentiert in seinem Dossier Daten von insgesamt 58 Patienten aus dem GHSG Register. Diese</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; GHSG German Hodgkin Study Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Patienten waren alle nicht mit Brentuximab Vedotin vorbehandelt und sind somit für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.</p> <p><u>Ergebnisse der Studien zu Pembrolizumab und Nivolumab</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer stellt in seinem Dossier die Ergebnisse der Studien KEYNOTE 087 und Checkmate 205 lediglich deskriptiv dar und berechnet keine Effektmaße um einem Zusatznutzen von Pembrolizumab abzuleiten. Aus der Betrachtung der Daten zu Pembrolizumab und Nivolumab zeigen sich insgesamt keine Effekte, die so groß sind, als dass sie nicht auf systematischer Verzerrung basieren könnten.</p> <p><u>Gesamtbewertung / Fazit</u></p> <p>Da insgesamt keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab vorliegen, ist ein Zusatznutzen nicht belegt</p>
	<p>4. 3. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht ist kurz und beschäftigt sich vor allem mit formalen Einzelpunkten, wie der Eignung von Daten aus der Nivolumab-Zulassungsstudie als Vergleich.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Die Therapie von Patienten mit Hodgkin Lymphom ist eine der Erfolgsgeschichten der modernen Onkologie. Dennoch besteht bei Patienten im Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation und nach Brentuximab Vedotin sowie bei den Patienten, die für eine oder beide dieser Therapieoptionen nicht geeignet sind, ein ungedeckter medizinischer Bedarf. Die Patientengruppe ist klein.</p> <p>Bei Patienten mit Rezidiv/Refraktarität eines Hodgkin-Lymphoms nach autologer Stammzelltransplantation und nach Therapie mit Brentuximab Vedotin führt Pembrolizumab zu sehr hohen Remissionsraten und einer progressionsfreien Überlebenszeit von mehr als 1 Jahr. Pembrolizumab hat direkten und positiven Einfluss auf die Lebensqualität.</p> <p>Es gibt bisher keine direkt vergleichenden Studien zu Pembrolizumab beim Hodgkin Lymphom. Im indirekten Vergleich von Pembrolizumab mit anderen Therapieformen ergibt sich dieses Bild:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Daten zum progressionsfreien Überleben unter Pembrolizumab sind deutlich besser als die mit früheren Therapieformen, sie liegen im Bereich der Remissionsraten von Nivolumab. Auch das mediane PFÜ liegt im Bereich von Nivolumab, deutlich länger als unter Brentuximab Vedotin. - Die Daten zum Vergleich der Gesamtüberlebenszeit unter Pembrolizumab gegenüber dem Gesamtkollektiv der GHSG- 	<p><u>Gesamtbewertung / Fazit</u></p> <p>Da insgesamt keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab vorliegen, ist ein Zusatznutzen nicht belegt</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; GHSG German Hodgkin Study Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten im dritten Rezidiv zeigen eine deutlich höhere Überlebensrate nach 12 Monaten mit >95% versus 73,2%.</p> <p>Pembrolizumab ist nach Nivolumab der zweite, hoch wirksame Immuncheckpoint-Inhibitor bei Patienten im mindestens dritten Rezidiv oder bei Refraktärität eines Hodgkin Lymphoms. Pembrolizumab ist gut verträglich.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Fuchs M, Greil R, Lohri A, Engert A: Hodgkin Lymphom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status 2016. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/hodgkin-lymphome>
2. Hodgkin Lymphom: Diagnostik, Therapie und Nachsorge von erwachsenen Patienten. S3 Leitlinie, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-029OL.html>
3. Arai S, Fanale M, DeVos S, et al. Defining a Hodgkin lymphoma population for novel therapeutics after relapse from autologous hematopoietic cell transplant. *Leuk Lymphoma* 54:2531-2533, 2013. DOI: [10.3109/10428194.2013.798868](https://doi.org/10.3109/10428194.2013.798868)
4. Frühe Nutzenbewertung Nivolumab Hodgkin Lymphom. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/272/>
5. Liontos M, Anastasiou I, Bamias A, Dimopoulos MA: DNA damage, tumor mutational load and their impact on immune responses against cancer. *Ann Transl Med* 4: 264-269, 2016. DOI: [10.21037/atm.2016.07.11](https://doi.org/10.21037/atm.2016.07.11)
6. Hude I, Sasse S, Engert A, Bröckelmann PJ: The emerging role of immune checkpoint inhibition in malignant lymphoma. *Haematologica*. 102:30–42, 2017. DOI: [10.3324/haematol.2016.150656](https://doi.org/10.3324/haematol.2016.150656)
7. Ansell, S. M., Lesokhin, A. M., Borrello, I et al.: PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma; *New Engl J Med* 372:311-319, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1411087](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411087)
8. Younes A, Santoro A, Shipp M et al.: Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol* 17:1283-1294, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(16\)30167-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30167-X)
9. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA et al.: Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 35:2125-2132, 2017. DOI: [10.1200/JCO.2016.72.1316](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.72.1316)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Pembrolizumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 9. Oktober 2017

von 10.04 Uhr bis 11.02 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Kucka
Frau Dr. Schreiner

Angemeldete Teilnehmerin der Firma **medac GmbH:**

Frau Reim

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Herr Dr. Kaskel
Frau Metterlein
Herr Dr. Müller
Frau Dr. Wendel-Schrief

Angemeldete Teilnehmer der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Dr. Fetscher
Herr Prof. Dr. Ludwig

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSG):**

Herr Dr. von Tresckow

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, nehmen Sie bitte Platz. – Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA zum Verfahren nach § 35a, frühe Nutzenbewertung Keytruda zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms, Nutzenbewertung nach § 35a. Im Verfahren ist die Basis die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. August 2017, die Ihnen bekannt ist. Hierzu hat MSD Sharp & Dome als pharmazeutischer Unternehmer Stellung genommen, dann Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, medac GmbH, weiter die AkdÄ, die DGHO und die GHSG, Herr Professor Dr. Andreas Engert und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst für unser Protokoll die Anwesenheit feststellen. Für MSD müssten Herr Dr. Kaskel, Frau Metterlein, Herr Dr. Müller und Frau Dr. Wendel-Schrief da sein – jawohl –, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Ludwig – er ist gesehen worden – und Herr Dr. Fetscher – er ist auch da – sowie für Bristol Myers Squibb Frau Kucka und Frau Dr. Schreiner – ja. Herr Professor Wörmann für die DGHO ist auch da; Herr Dr. von Tresckow für die GHSG ist ebenfalls da. Frau Reim von medac fehlt; sie wird erst zur nächsten Anhörung kommen. Ferner sind Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner vom vfa anwesend. – Ist jemand da, der noch nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann der übliche geschäftsleitende Hinweis: Wir führen Wortprotokoll. Nennen Sie deshalb jeweils Name, entsendendes Unternehmen oder Institution und benutzen Sie das Mikrofon, wenn Sie das Wort ergreifen.

Basis für die heutige Anhörung ist, wie gesagt, die Dossierbewertung des IQWiG. Uns würde in der heutigen Anhörung unter anderem die Fragestellung interessieren, welche Therapieoptionen entsprechend der klinischen Praxis für Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom zur Verfügung stehen, des Weiteren die Frage, was der Therapiestandard in der konkreten Behandlungssituation ist, über die wir uns unterhalten. Insbesondere an die Kliniker richtet sich die Fragestellung, wie sie die Komplikationen inklusive Todesfälle bei einer allogenen Stammzelltransplantation nach Vortherapie mit Keytruda bewerten. Das sind aber nur drei Fragen von sicherlich mehreren anderen, die erörtert werden sollten.

Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, einleitend die wichtigsten Punkte aus seiner Stellungnahme zur Dossierbewertung des IQWiG vorzutragen. – Wer möchte das machen? – Frau Wendel-Schrief, bitte schön, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Vielen Dank für die Erteilung des Wortes. – Sehr geehrter Herr Hecken, sehr geehrte Damen und Herren des Unterausschusses! Liebe Anwesende! Bevor ich kurz auf die wichtigsten Punkte eingehe, möchte ich gerne die Kollegen vorstellen, die mit mir heute nach Berlin gekommen sind. Das ist ganz links Frau Veronika Metterlein, die bei uns für die Erstellung des Dossiers verantwortlich war, dann neben ihr Herr Peter Kaskel, der bei uns in der Abteilung Market Access für Keytruda zuständig ist. Zu meiner Rechten sitzt Herr Bernd Müller, der in der medizinischen Abteilung arbeitet. Mein Name ist Jutta Wendel-Schrief; ich leite die Abteilung Market Access bei MSD.

Wir sind heute hier in Berlin beim G-BA zusammengekommen, um ein weiteres Mal den Nutzen von Keytruda bei einem neuen Anwendungsgebiet zu diskutieren. Bei diesem Anwendungsgebiet ist jedoch vieles anders als bisher: An einem Hodgkin-Lymphom leiden in Deutschland nur sehr wenige Personen, im Gegensatz zu vielen anderen Krebsarten, wie zum Beispiel Hautkrebs oder Lungenkrebs, die wir hier bereits diskutiert haben. Des Weiteren haben wir es hierbei mit sehr jungen Patienten zu tun, die noch voll im Berufsleben und in der Aufbauphase ihres Lebens stehen, die Karriere machen wollen, eine Familie gründen und noch viele Ziele für ihr Leben haben.

Bislang konnten diese Patienten nur mit sehr belastenden Therapieoptionen behandelt werden, sofern die Patienten dafür in Frage kamen, unter anderem mit einer Stammzelltransplantation. War dies jedoch keine Möglichkeit oder war die Stammzelltransplantation nicht erfolgreich, blieb nur eine Chemotherapie übrig. Diese wurde dann auch durchaus mehrfach durchgeführt, da die Ärzte verständlicherweise diese jungen Patienten nicht aufgeben wollen.

Mit Pembrolizumab haben die Behandler und die Patienten jetzt erstmalig eine wirkliche Alternative, allerdings nur in der vierten Linie. An dieser Stelle kommen wir zu den Schwierigkeiten im AMNOG-Prozess: Um einen Zusatznutzen zu belegen, benötigt man hauptsächlich randomisierte Studien. Überlegen Sie sich bitte, wie Sie sich entschieden, wenn Sie an dieser lebensbedrohlichen Erkrankung litten und für Sie eine Stammzelltransplantation nicht in Frage käme. Würden Sie sich mit einer Chance von 50 Prozent, eine weitere Chemotherapie zu erhalten, in eine Studie einschließen lassen, oder würden Sie nicht alles daran setzen, diese neue, besser verträgliche und wahrscheinlich besser wirksame Therapie zu erhalten?

Daher haben wir in diesem Fall für diese wenigen Patienten nur eine Singlearm-Studie zur Verfügung gestellt. Wenn man sich jedoch die Daten dieser Studie ansieht und diese mit den Ergebnissen des deutschen GHSG-Registers vergleicht – das GHSG-Register ist unserer Ansicht nach die beste derzeit verfügbare Evidenz für die deutsche Versorgungssituation –, dann erkennt man, welchen Fortschritt Keytruda diesen Patienten bringt. Nach zwölf Monaten leben unter Pembrolizumab noch 147 von 150 Patienten; das sind 98 Prozent der Patienten, ein Ergebnis, das im deutschen Versorgungskontext bis dato noch nicht erreicht wurde, und dies wiederum mit einem sehr guten Sicherheitsprofil. Des Weiteren sind wir der Ansicht, dass die beiden zVT-Gruppen weiterhin getrennt werden sollten, da diese Patienten im klinischen Alltag unterschiedliche Therapieoptionen haben.

Insgesamt möchten wir Sie darum bitten, die besondere Situation bei dieser schwierigen und hochkomplexen Erkrankung, die nur wenige, aber sehr junge Patienten trifft, in Ihrer Bewertung zu berücksichtigen. Wenn Sie die Ergebnisse unter Keytruda in der KEYNOTE-087-Studie der bisherigen Versorgungssituation in Deutschland gegenüberstellen, muss man einfach einen Zusatznutzen erkennen. Da wir jedoch verstehen, dass dies gemäß der Bewertungskriterien nach AMNOG nicht zu quantifizieren ist, beantragen wir einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Keytruda im Anwendungsgebiet Hodgkin in der Viertlinientherapie. – Jetzt freuen wir uns auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Wendel-Schrief. – Ich schaue in die Runde: Fragen? – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich nehme sowohl auf das Bezug, was Sie in der schriftlichen Stellungnahme geschrieben haben, als auch auf das, was Sie eben gerade gesagt haben. Sie heben jetzt den Vergleich oder vielmehr, da das, was Sie durchgeführt haben, ja noch nicht einmal ein wirklicher Vergleich ist, die Datendarstellung aus dem Register hervor. In Ihrem Dossier selber haben Sie das Register aus nachvollziehbaren Gründen, nämlich weil es überhaupt nicht die Patienten abbildet, die eigentlich hier von der Zulassung umfasst sind, nur als ergänzend dargestellt. Ausweislich Ihrer Zusammenfassung und Schlussfolgerung im Dossier nehmen Sie auch keinen Bezug mehr auf das Register, sondern auf den Vergleich mit Nivolumab. Das ist noch einmal eine ganz andere Problematik; auf den Vergleich mit der Nivolumab-Studie sind Sie jetzt gar nicht eingegangen.

Meines Erachtens kann man das relativ kurz machen: Wenn Sie mit dem, was Sie im Dossier gemacht und auch zu Recht gemacht haben, konsistent bleiben würden, wenn Sie mit der Argumentation, was relevant und was nicht relevant ist, konsistent blieben, dann hätten wir jetzt keine Diskussion um den Vergleich mit dem Register. Die Situation ist so, dass Sie dann einen Vergleich mit Nivolumab gemacht haben. Sie haben jetzt ein paar neue Daten nachgereicht; auf sie sind Sie nicht eingegangen.

Erst einmal wäre meine Frage ganz konkret dazu: Sie machen ja eine bloße Datendarstellung, auch in den nachgereichten Daten jetzt. Sie machen also nichts anderes, als dass Sie Tabellen von Daten einzelner Studien machen. Sie berechnen keinerlei Effekte im Vergleich zu Nivolumab. Was ist der Hintergrund, wo Sie doch einen sogenannten nicht-adjustierten Vergleich anstreben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das?

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Vielen Dank für die Frage, Herr Kaiser. Das gibt uns noch einmal eine Möglichkeit, detaillierter zu erläutern, wie wir diese Situation betrachten. Ich bin wohl auch darauf eingegangen, wie schwierig die Datensituation in dieser Indikation ist und dass wir sowohl im Dossier als auch in der Stellungnahme immer versucht haben, die bestverfügbare Evidenz darzulegen. Aber die Kollegin Metterlein würde darauf noch einmal im Detail darauf eingehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Metterlein.

Frau Metterlein (MSD): Wie Frau Wendel-Schrief bereits erwähnt hat, haben wir im Dossier die bestverfügbare Evidenz dargestellt. Aus formalen Gründen war das mit seiner Zulassung eben auch Nivolumab. Wir haben im Dossier alles, was wir als relevant erachtet haben, dargestellt, und deswegen sollte das auch vollumfänglich berücksichtigt werden. Zudem möchte ich auch noch einmal betonen, dass vor allem die Registerdaten hierbei eine ganz besondere Rolle spielen, weil es eine besondere Versorgungssituation ist und die Registerdaten der deutschen Versorgungssituation am nächsten kommen. Aus diesem Grund sollten alle Daten, die wir im Dossier dargestellt hatten, eben vollumfänglich berücksichtigt werden.

Herr Dr. Kaiser: Meine Frage haben Sie nicht beantwortet. Einfach noch einmal: Sie ziehen in Ihrem Dossier – darüber, ob nun einmal oder mehrmals, braucht man nicht zu reden – eine Schlussfolgerung auf Basis der Nivolumab-Daten. Sie ziehen keine Schlussfolgerung auf

Basis der Registerdaten, weil Sie im Dossier selber erwähnen, dass diese Daten nicht geeignet sind. Sie stellen Sie dar, aber Sie sagen, sie sind nicht geeignet.

Bleiben wir noch einmal bei Nivolumab. Da sagen Sie, Sie wollen einen nicht-adjustierten historischen Vergleich machen. Sie machen dort und auch jetzt wieder in der Stellungnahme nichts anderes als etwas, das man auch Datenwüsten nennen kann. Das heißt, Sie stellen einfach Ergebnisse von Studien dar. Sie nehmen keinerlei Vergleich im Sinne von Effektberechnung vor. Noch einmal die Frage: Warum machen Sie das nicht?

Frau Metterlein (MSD): Vielen Dank für die Rückfrage. – Wir haben alle Daten in der Zusammenfassung erneut umfangreich dargestellt. Wir haben keine Berechnung der Effektschätzer vorgenommen, weil uns auch Basisinformationen zu den Nivolumab-Studien gefehlt haben.

Herr Dr. Kaiser: Das muss man so hinnehmen. Spätestens mit den nachgereichten Stellungnahmen hätten Sie die Basisinformationen gehabt, weil es um eine Bewertung zu Nivolumab geht, auf die Sie in Ihrer Stellungnahme auch Bezug nehmen. Sie haben ja insbesondere angegeben, dass Sie die Beobachtungsdauer aus der Nivolumab-Studie nicht gekannt hätten und deswegen gegebenenfalls keine Effektschätzer berichtet hätten. Das ist ja inzwischen anders. Also, Sie haben selbst in der Stellungnahme, obwohl diese Informationen angeblich im Dossier gefehlt haben, jetzt nicht entsprechend berücksichtigt und entsprechend berechnet, einmal abgesehen davon, dass man feststellen muss –das haben wir in unserer Dossierbewertung ja auch geschrieben –, dass aufgrund der doppelt so langen Beobachtungsdauer unter Nivolumab Sie bezüglich der unerwünschten Ereignisse ja auch nur einen Pseudounterschied berechnen würden. Sie beobachten unter Nivolumab doppelt so lange.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Metterlein.

Frau Metterlein (MSD): Ich möchte hier noch einmal betonen, dass vor allem die Registerdaten eine sehr zentrale Rolle spielen. Der Zusatznutzen sollte auch in der Gesamtschau der ganzen Daten gesehen werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich hoffe, ich bin gut verständlich? – Okay.

Ich habe auch noch einmal eine Frage, die sich auf den Punkt bezieht, den Herr Kaiser gerade gemacht hat: Warum haben Sie die Ergebnisse lediglich deskriptiv dargestellt? Sie haben ja im Dossier argumentiert, dass Ihnen Informationen zu Baseline-Charakteristika und Beobachtungsdauer gefehlt haben. Jetzt begründen Sie das damit, dass die Registerstudie relevanter wäre. Vielleicht können Sie darauf dann doch noch einmal kurz eingehen, auch vor dem Hintergrund, dass für die Nivolumab-Bewertung, die ja im Juni letzten Jahres abgeschlossen wurde – um diese Studie geht es da –, ebenfalls Daten zur Verfügung standen. Da ist die Frage, zu welchem Zeitpunkt dies der Fall war. Vielleicht kann uns auch BMS noch weiterhelfen, ob sie da schon vorlagen.

Die zweite Frage, die ich habe, bezieht sich auf etwas, das vielleicht noch wichtiger ist. Sie haben jetzt mehrfach auf das Hodgkin-Register abgehoben, darauf, dass es die Behandlungsrealität eigentlich besser darstelle. Sie haben aber selber dort ebenfalls nur

deskriptiv Daten dargestellt, mit der Begründung, dass es der Zulassung nicht entspreche, weil die Patienten kein Brentuximab Vedotin erhalten hätten; bitte korrigieren Sie mich, wenn ich das falsch wiedergebe. Vielleicht können Sie dazu noch einmal etwas sagen.

Außerdem könnten die Fachgesellschaften vielleicht noch etwas dazu sagen, inwiefern die Behandlung mit Brentuximab Vedotin in ihrer Erfahrung sozusagen das Ansprechen auf Checkpoint-Inhibitoren möglicherweise modifiziert oder nicht. Der pU hat nämlich in der Stellungnahme damit argumentiert, dass es für das Ansprechen keine Rolle spielen würde, ob man eine Vortherapie entsprechend gehabt habe oder nicht, man also die Registerdaten trotz der fehlenden Brentuximab-Vortherapie heranziehen könne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fangen wir mit dem pU an. Wer möchte? – Bitte schön, Frau Wendel-Schrief.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Sie haben ja selber eben schon abgehoben, Sie haben zwei Fragen. Auf die Frage, warum die beiden Studien, die Nivolumab-Studien und unsere, nur deskriptiv dargestellt wurden, wird Frau Metterlein eingehen. Bei der zweiten Frage ging es um das Register, und zwar darum, dass es anders als die Studienlage letztendlich den Versorgungsalltag abbildet. Das wird dann Herr Kaskel übernehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Metterlein, bitte.

Frau Metterlein (MSD): Wir haben natürlich mittlerweile die Daten aus dem Nivolumab-Dossier vorliegen; da kann man auch die Beobachtungsdauern herausnehmen. Man sieht, dass die mediane Beobachtungszeit für die Kohorte B bei 17 Monaten und für die Kohorte C bei 10,6 Monaten liegt. Auch aus diesem Grund weichen die Beobachtungsdauern zu sehr voneinander ab, als dass wir jetzt hier unmittelbar einen Vergleich vornehmen wollten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaskel, bitte.

Herr Dr. Kaskel (MSD): Vielen Dank, Frau Müller, auch für die Frage bezüglich der Vortherapie mit BV. Ich würde gerne ein bisschen breiter darauf eingehen.

Wir haben ja das Problem, dass uns hierbei keine randomisierte Evidenz in der Viertlinientherapie vorliegt. Deswegen haben wir auch nach der Beratung im August letzten Jahres geschaut, ob wir Versorgungsdaten aus Deutschland bekommen können. Nun haben wir hier ja eine besondere Versorgungssituation, das heißt eine seltene und komplexe Erkrankung vornehmlich junger Menschen. Das Besondere hieran ist, dass sie regelhaft in Zentren therapiert werden, und zwar zum großen Teil in Zentren der Deutschen Hodgkin Studiengruppe. Wir konnten analog zur KEYNOTE-087 letztendlich Patienten aus dem Register generieren.

Warum ist die BV-Vortherapie hier nicht entscheidend? Zum Ersten ist es aus Sicht der MSD nur eine sehr kurze Zeitspanne gewesen, in der ausschließlich Brentuximab Vedotin verfügbar war. Zum Zweiten – das ist das Entscheidende – sehen wir in der Drittlinienkohorte der KEYNOTE-087, in der Kohorte 3, dass das Ansprechen auf Pembrolizumab, auf Keytruda, von der BV-Vortherapie unabhängig ist. Darüber hinaus ist es auch über die Kohorten gleich, egal, ob in der Dritt- oder Viertlinie. Wenn man zudem noch sieht, dass eben in der KEYNOTE-087, wie Frau Wendel-Schrief vorhin schon erwähnte, ein Gesamtüberleben von 98 Prozent nach einem Jahr und dann in der KEYNOTE-013 ein Gesamtüberleben von 87 Prozent zu

Monat 34 zu sehen ist, und dies verglichen zu den Registerdaten mit einem Gesamtüberleben von 48 Prozent zu Monat 36, so denken wir, dass dies entscheidende Daten sind, um hierfür einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen zu begründen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir wiederholen hier in alter Nachdenklichkeit meines Erachtens diejenige Diskussion, die wir im Frühsommer zum selben Thema hatten. Wir gucken in diesem Falle dann eben bei Nivolumab/Pembrolizumab, die wir als Substanzklassen bezeichnen, und wir sehen im Moment keine großen Unterschiede dazu. Meines Erachtens war die erste kritische Diskussion, die wir im Sommer hatten, dass es zum einen eine kleine Gruppe von Patienten ist; das macht die Durchführung einer Phase-III-Studie schwierig.

Die zweite kritische Diskussion im Sommer war, dass die Vergleichstherapie extrem heterogen wäre. Wenn man gegen Therapie nach Maßgabe des Arztes randomisieren würde, dann hätte man ein paar Patienten, die allogene noch transplantierbar gewesen wären, was ein völlig anderes Vergleichskollektiv wäre, als wenn man irgendeine Dritt- oder Viertlinien-Chemotherapie nehmen würde. Was es so schwierig macht, das zu tun, hatten wir im Sommer diskutiert, und das kann man meines Erachtens dem Protokoll entnehmen: Die kritischen medizinischen Fragen haben sich in dem Punkt nicht geändert. Das, was jetzt zu diskutieren ist, sind die Fragen, die Sie eben auch angesprochen haben, auch in der Einleitung schon, ob wir neue Erkenntnisse dadurch haben, dass eine Brentuximab-Vortherapie etwas an der Nach-Immuncheckpoint-Therapie ändern würde, oder ob eine vorgeschaltete Immuncheckpoint-Therapie potenziell das Graft-versus-Host-Risiko bei einer nur dann noch konsekutiven allogenen Transplantation erhöht. – Wir haben Herrn von Tresckow eingeladen, der das deutsche Hodgkin-Register mit führt. Die Frage wäre, ob er das beantworten dürfte.

Herr Dr. von Tresckow (GHSG): Also, zur ersten Frage, ob die Vorbehandlung mit Brentuximab Vedotin einen Einfluss auf die Effizienz der Checkpoint-Inhibitoren hat: Danach ist in mehreren Analysen geschaut worden, und es scheint nicht so zu sein. Das heißt, man kann sagen, für die Patienten ist eben die Situation nach Brentuximab Vedotin hinsichtlich des Ansprechens auf Checkpoint-Inhibitoren die gleiche wie zuvor. Dazu muss man ergänzen, dass mit Brentuximab Vedotin auch in den längsten Analysen, die wir haben, nur 9 Prozent der Patienten ein langes progressionsfreies Überleben erreichen, sodass man eigentlich sagen muss, nach Brentuximab Vedotin ist der Patient an sich wieder in der gleichen Situation wie sonst, da er multipel rezidiert ist und sämtliche Optionen schon bekommen hat. Von daher macht es eben Sinn, sich diese Registerdaten anzuschauen, auch wenn die Patienten das dann nicht bekommen haben.

Zur Frage zwei, was der Einfluss der Toxizität der Allotransplantation im Zusammenhang mit Checkpoint-Inhibitoren ist – auch das ist mittlerweile hinlänglich analysiert worden –, sieht es nach allem, was man jetzt weiß, so aus, dass eine Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren vor der Allotransplantation ein leicht erhöhtes Risiko hat – das ist aber nicht sehr stark gesteigert –, wohingegen die Gabe von PD1-Antikörpern nach der Allotransplantation teilweise mit schwersten Abstoßungsreaktionen und Todesfällen einherging.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend noch Herr Ludwig, dann Nachfrage Frau Müller und Herr Kaiser.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich würde gerne zwei Punkte noch ansprechen, zunächst die formale Frage, warum die vorgelegten Daten auch aus Sicht der AkdÄ absolut unzureichend sind. Natürlich ist es extrem schwierig, in dieser Situation der Viertlinientherapie randomisierte kontrollierte Studien durchzuführen. Man fragt sich aber trotzdem, warum es nicht möglich sein sollte, in einer europäischen Initiative entsprechend vernünftige zumindest Phase-II-Studien mit einer ausreichenden Patientenzahl und einer ausreichenden Beobachtungsdauer durchzuführen. Das erschließt sich mir nicht. Ich glaube, das ist ein Musterbeispiel für eine Erkrankung, bei deren Erforschung man international kooperieren muss, weil man national keine vernünftige Evidenz bekommt.

Das Zweite sage ich zur klinischen Situation. Ich selber habe 35 Jahre lang wirklich sehr viele Hodgkin-Patienten behandelt, und ich werde etwas nervös, wenn ich höre, dass man sagt: Diese Patienten wären früher gestorben. Jeder von uns, der in seinem Leben viele Hodgkin-Patienten gesehen hat, weiß, dass es im Laufe der Therapie sehr viele unterschiedliche Therapiemöglichkeiten gibt. Ich entsinne mich an bestimmt 20 Patienten, die allein unter Vinca-Alkaloiden mit einem klassischen Hodgkin-Lymphom eins, zwei, drei, vier Jahre überlebt haben. Es ist halt eine klinisch sehr heterogene Erkrankung, und deswegen kann man aus Daten, die nur eine so kurze Beobachtungsdauer haben, meines Erachtens keine Schlussfolgerung ziehen.

Man muss ja auch Folgendes sagen: Man hat nicht nur die Unsicherheit hinsichtlich der mittel- oder langfristigen Wirksamkeit. Wir haben auch weiterhin die Unsicherheit hinsichtlich immunologisch bezogener Nebenwirkungen nach längerer Therapie. Das, was Herr von Tresckow gesagt hat, sehe ich ganz genauso: Vorher gibt es keine Daten, nachher gibt es sehr bedrohliche Daten bei der allogenen Transplantation, und letztlich müssen wir – ich glaube, das gehört in eine solche Diskussion auch mit hinein – natürlich auch die Kosten berücksichtigen, die wir mit dieser Therapie mit extrem unsicherer Datenlage erzeugen. Ich glaube, das ist auch ein Faktor, den wir in eine Therapieentscheidung heute einbeziehen müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ludwig – Nachfrage Frau Müller, dann Herr Kaiser.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine kurze Nachfrage an den pharmazeutischen Unternehmer. Ich bin jetzt ein bisschen verwirrt. Sie haben im Dossier dargestellt, Sie hätten die Registerdaten nicht für die Errechnung von Effektschätzern herangezogen, weil eben die Vortherapie dort nicht gegeben war. Sie haben dann in der Stellungnahme argumentiert, dass die Wirkung unabhängig von der Vortherapie wäre. Das wurde uns jetzt hier fachlich, soweit das möglich ist, aus den Registerdaten bestätigt. Aber Sie haben trotzdem keine Effektschätzer berechnet. Das ist einfach noch einmal eine Frage.

Außerdem habe ich noch einmal eine ganz kurze Rückfrage an die AkdÄ – vielen Dank, Sie haben schon viel beantwortet, was ich eigentlich fragen wollte – bezüglich der Vergleichsstudie, die Sie hier fordern. Sie haben ja gesagt, internationale Studien, weil es eine seltene Erkrankung ist, und Sie halten es auch für ethisch vertretbar. Sehen Sie auch in der Praxis zum jetzigen Zeitpunkt eine Möglichkeit, würden Sie es sozusagen bezüglich der Rekrutierung in eine Studie für durchführbar halten, eine Studie gegen andere Therapieoptionen durchzuführen? Also, ich meine jetzt nicht Nivolumab, sondern auch die anderen Optionen; das hatten Sie ja explizit angemahnt. – Das waren die beiden Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr von Tresckow.

Herr Dr. von Tresckow (GHS): Eine randomisierte Studie – darauf bezog sich wohl die Frage – gegen PD1-Antikörper in der Situation des multiplen rezidivierten Hodgkin-Lymphom gegen Chemotherapie, was am ehesten der Standard wäre – nebenbei bemerkt, sind die Substanzen, die man da einsetzt, auch nicht zugelassen –, würde ich für absolut unethisch halten, weil die klinischen Daten der PD1-Antikörper so überzeugend sind, was die Ansprechdaten und die Lebensqualität angeht: Die Patienten haben unter der PD1-Therapie ein nicht vergleichbares Nebenwirkungsprofil. Sie sind zum größten Teil in ihrer Lebensqualität kaum eingeschränkt, im Gegensatz zu einer Therapie – – Da werden Sie mir sicherlich nicht widersprechen, Herr Ludwig: Wenn man multiple Chemotherapien hintereinanderschaltet, dann hat das normalerweise massivste Auswirkungen, massivste Nebenwirkungen und Auswirkungen auf die Lebensqualität, sodass wir bei der derzeitigen Datenlage eine solche Studie eigentlich nicht für durchführbar hielten, und ich würde es auch den Patienten nicht zumuten wollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Replik, Herr Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Keine Replik, eine kleine Korrektur. Ich habe nicht von einer randomisierten kontrollierten internationalen Studie gesprochen. Ich habe davon gesprochen, dass wir international in dieser Situation eine ausreichende Patientenzahl beispielsweise in einer Phase-II-Studie benötigen, mit einer langfristigen Beobachtung, mit einer genauen Beobachtung der Toxizität – da weicht meine Meinung etwas von Herrn Tresckow ab; ich glaube, das können wir im Augenblick noch gar nicht endgültig einordnen, weil wir bei diesen Patienten zu kurze Beobachtungsdauern haben –, die dann letztlich am Ende auch einen vernünftigen adjustierten Vergleich mit anderen Dingen erlaubt. Denn das ist ja auch die berechtigte Hauptkritik vom IQWiG, dass die vorgelegten Daten derzeit in keiner Weise irgendeine vernünftige Interpretation erlauben.

Außerdem darf ich darauf hinweisen, dass die AkdÄ in ihrer Stellungnahme ganz bewusst auf der einen Seite gesagt hat, methodisch ist das, was vorgelegt wurde, absolut insuffizient; aber gleichzeitig glaubt auch die AkdÄ, weil wir einige Leute haben, die viele Hodgkin-Patienten behandelt haben, dass das eindeutig natürlich ein Fortschritt ist, der allerdings trotzdem auch wissenschaftlich fundiert belegt werden muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaskel, dann Herr Wörmann.

Herr Dr. Kaskel (MSD): Vielen Dank für die Ausführungen, Herr von Tresckow und Herr Ludwig. – Ich möchte noch einmal betonen, dass wir hier Daten für Pembrolizumab in der Phase I und in der Phase II vorlegen und wir bei sehr vielen Patienten für diese komplexe Versorgungssituation sehr gute Evidenz zeigen können. Wir haben zum Monat 34 ein Gesamtüberleben in der KEYNOTE-013 von 87 Prozent. Das sind Gesamtüberlebensdaten, die es für Hodgkin so noch überhaupt nicht gegeben hat, und ich meine, das ist schon ein sehr wichtiger Punkt.

Ich will aber auch gerne auf die Lebensqualität eingehen. Wir zeigen in 14 von 15 Skalen im EORTC QLQ-C30 eine Verbesserung. Diese Daten spiegeln auch das wider, was die Ärzte berichten, dass 50 Prozent der Patienten unter Keytruda wieder arbeiten können, teilweise sogar mehr, und dies in einer vierten Therapielinie. Das ist schon ein besonderes Geschenk

für die Patienten, die davon profitieren, und auch für ihre Familien: Sie haben Eltern, sie haben Kinder, um die sie sich kümmern müssen.

Zum Letzten möchte ich – ich denke, das ist auch ein wichtiger Punkt – auf die B-Symptomatik eingehen. Wir zeigen bei 46 von 48 Patienten in der KEYNOTE-087 einen Rückgang der B-Symptomatik, was auch ein sehr relevantes Ergebnis ist, wenn man sich verdeutlicht, was die B-Symptomatik ist, nämlich Fieber, Gewichtsabnahme über 10 Prozent und vor allen Dingen Nachtschweiß, der so stark ist, dass man das Bett wechseln muss. Wenn Sie das jeden Tag haben, dann ist das etwas, und wenn das unter Keytruda nach drei Wochen im Median weggeht, dann ist das meines Erachtens patientenrelevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): B-Symptomatik kriegen wir auch mit anderen Methoden weg.

(Widerspruch)

Der Punkt ist trotzdem, dass wir doch relativ leicht einen Konsens haben, dass es so ist. Aber das ist dieselbe Diskussion, die wir im Sommer auch hatten. Eine randomisierte Studie erscheint uns außerordentlich schwierig, auch wenn das ärgerlich ist, dass dann jetzt mit einer relativ kleinen Gruppe von Patienten – Da haben wir eine Zulassung. Wir hatten gerade unsere Jahrestagung in Stuttgart, bei der es sehr viele Diskussionen gerade zu der Frage gab, ob man das schon als Standard definieren kann. Welche von den beiden das nun ist, können wir zurzeit nicht festlegen. Aber wir sehen schon ganz übereinstimmend, dass die hohe Lebensqualität der Patienten eigentlich von fast allen berichtet wird, die diese Patienten betreuen. Das sind inzwischen relativ viele Patienten; die Zahl ist insgesamt nicht groß. Aber meines Erachtens wird man sich auf eine Phase-II-Studie relativ leicht einigen können.

Eine randomisierte Studie erscheint uns jetzt ebenfalls schwierig, einmal in methodischer Hinsicht wegen der Heterogenität, weil man dann zum Beispiel gegen Allo vergleichen müsste, was wegen der hohen Mortalität der allogenen Transplantation in der Dritt- und Viertlinientherapie extrem schwierig ist. Eine gute Beobachtungsstudie auch mit dem Vergleich der beiden Substanzen aus dieser Substanzklasse wäre sicherlich etwas Spannendes.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich würde gerne noch einmal auf zwei, drei Punkte zurückkommen, weil sie so gesagt worden sind und da vielleicht etwas im Raum geblieben ist, was so durch die Daten nicht gestützt ist. Der eine Punkt betrifft die Frage, ob die Brentuximab-Vedotin-Vorbehandlung irgendeinen Einfluss hat. Also, zum einen ist es so, dass die vorgelegten Daten in einer irrelevanten Kohorte vorgelegt worden sind, die der Hersteller ja selber auch ausgeschlossen hat, die also das Anwendungsgebiet gar nicht umfassen; das ist in Ihrer Studie die Kohorte 3 gewesen. Einmal unabhängig davon, dass diese Daten methodisch nicht geeignet sind, um Gleichwertigkeit nachzuweisen, ist es eben auch so, dass die Untersuchungen gar nicht in der richtigen Kohorte durchgeführt worden sind. Außerdem geht es davon unabhängig natürlich nicht nur darum – darauf sind Sie nur eingegangen –, ob dies für Pembrolizumab ein Effektmодifikator ist, sondern es geht darum, ob es für den Vergleich ein Effektmодifikator ist, sprich, ob das auch für die Vergleichsgruppe genau das Gleiche wäre.

Herr von Tresckow hat eben beiläufig gesagt, ja, das sehen wir auch im Register. Wenn man das im Register sehen würde, dann hätte man ja die Daten. Dann könnte man aus dem Register ja genau solche Populationen herausziehen, die man hier im Vergleich mit Pembrolizumab darstellen könnte. Haben Sie denn, Herr von Tresckow, irgendwelche Publikationen dazu aus dem Register? Das würde mich jetzt erst einmal wundern, weil das ja dann Publikationen wären, die der Hersteller im Grunde genommen als tatsächlichen Registervergleich hier hätte beifügen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr von Tresckow, bitte.

Herr Dr. von Tresckow (GHSG): Ich habe, ehrlich gesagt, die Frage jetzt nicht genau verstanden.

Herr Dr. Kaiser: Also, die Frage ist Folgendes; ich fange noch einmal von vorne an. Die Aussage ist: Ob in der vierten Linie eine Brentuximab-Vedotin-Vorbehandlung stattgefunden hat oder nicht, hat keine Auswirkung auf die Therapieergebnisse. Der Hersteller hat hierzu Daten für Pembrolizumab in seiner Stellungnahme herangezogen, die sich aber gar nicht auf diese konkrete Situation beziehen, unabhängig von ihrer methodischen Eignung. Sie haben dann soeben in einer Äußerung gesagt: Ja, man weiß das bei den Checkpoint-Inhibitoren, oder es gibt da genug Daten, dass man davon ausgeht, dass das keinen Einfluss hat. Sie haben aber auch gesagt, dass das eigentlich auch für die anderen Behandlungsalternativen gilt. Und da ist meine Frage: Wenn Sie diese Informationen aus dem Register haben wollen, dann brauchen Sie sowohl Patienten, die damit vorbehandelt sind, als auch solche, die damit nicht vorbehandelt sind, um diesen Vergleich machen zu können, und dann stünden für die hiesige Bewertung ja aus dem Register Daten für mit Brentuximab Vedotin vorbehandelte Patienten zur Verfügung? Nur hat sie Herr Müller offensichtlich ja gar nicht gefunden. Deswegen sehe ich jetzt gerade hier einen Widerspruch.

Herr Dr. von Tresckow (GHSG): Ja. – Die Registerdaten stammen aus der Ära vor Nivolumab und Brentuximab Vedotin; deswegen hat auch kein einziger Patient dort direkt nach der Hochdosis im Rezidiv Brentuximab Vedotin erhalten. Folglich können diese Daten diese Frage definitiv nicht beantworten. Ich habe eben gesagt, dass das Ansprechen auf Checkpoint-Inhibitoren unabhängig von der Brentuximab-Vedotin-Vortherapie ist, weil das in den beiden Phase-I-II-Studien zu Nivolumab und Pembrolizumab analysiert wurde und man da eben keinen Zusammenhang sieht, wenn man sich das anschaut. Daher kommt meine Information, nicht aus unseren Registerdaten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ja, es ist weniger eine Nachfrage als vielmehr eine Zusammenfassung aus meiner Sicht. Das heißt, Sie sagen, aus den Zulassungsstudien gibt es diese entsprechenden Informationen für die Checkpoint-Inhibitoren. – Dazu noch einmal der Hinweis: Das ist in anderen Kohorten untersucht worden, nicht in derjenigen Linie, um die wir uns jetzt hier kümmern wollen. Das heißt, es ist aus diesen Daten nicht zwingend ableitbar, und für die Vergleichstherapie weiß man es dann offensichtlich gar nicht, sodass die Frage, ob Brentuximab Vedotin keinen Einfluss hat, schlicht und einfach so noch nicht beantwortet ist, also die Frage, die wir haben, Checkpoint-Inhibitor versus Vergleichstherapie.

Darf ich noch eine Frage anschließen? – Sie richtet sich an den Hersteller: Sie hatten in Ihrer Einleitung angegeben, ganz am Ende, Sie plädierten auch dafür, dass die beiden Gruppen wieder getrennt würden, so wie es ursprünglich gewesen sei, so, wie Sie Ihr Dossier zumindest im Modul 3 aufbereitet hatten. Im Modul 4 machen Sie aber eine Analyse, die durchaus alle Therapieoptionen erst einmal potenziell in einen Topf wirft, weil Sie alles zusammenfassen. Insofern haben wir auch gesagt, dass das, was der G-BA aufgrund der Anhörung im Frühsommer zu Nivolumab beschlossen hat, nämlich die Gruppen zusammenzuführen, inhaltlich ja offensichtlich auch gerechtfertigt ist, aber auf Ihre Bewertung überhaupt keinen Einfluss genommen hat, weil Sie es selber gar nicht getrennt haben. Was ist jetzt noch einmal Ihr inhaltliches Plädoyer oder Ihr Plädoyer im Unterschied zu dem, was Sie im Dossier gemacht haben, dass die Gruppen doch aufgetrennt werden sollten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wendel-Schrief.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Das eine ist sicherlich Folgendes: Wir haben hier die Schwierigkeit, dass wir natürlich versucht haben, im Dossier soweit wie möglich alles an Evidenz darzulegen, die vorhanden ist. In der Stellungnahme haben wir uns dann auf das fokussiert, worauf wir wirklich ausgehen, nämlich auf den Versorgungsalltag. Das eine ist: Wir mussten ja im Prinzip das darlegen, wie wenn es gepoolt ist, weil das ja dann unsere zVT war, nachdem sie geändert worden ist; also muss ich die Daten auch so darlegen. Nichtsdestotrotz sind wir der Ansicht, dass diese zVT-Patientenpopulationen wieder getrennt werden, und zwar aufgrund dessen, dass wir sehen, dass diese Patientengruppen unterschiedliche Therapieoptionen haben. Das kann Herr Müller noch einmal etwas näher ausführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Müller, bitte.

Herr Dr. Müller (MSD): Ich selber war bei der Frühberatung hier im Hause anwesend. Wir hatten nach langer Diskussion gesagt, dass wir uns diese beiden Gruppen als sinnvoll vorstellen. Wir wollen besonders die Stammzelltransplantation gesondert sehen, weil die Stammzelltransplantation – ich glaube, das hatten auch Sie schon angedeutet – vom Prinzip her eine kurative Therapievariante ist. Ich erinnere mich jetzt, Herr Wörmann hat das gesagt: Die Stammzelltransplantation muss getrennt gegenüber den restlichen therapeutischen Interventionen betrachtet werden. Wir denken daher, dass diese Trennung aufrechterhalten werden soll.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Meine Frage haben Sie nicht wirklich beantwortet, weil Sie es aus meiner Sicht auch falsch dargestellt haben. In Ihrem Dossier gehen Sie nicht auf den Nivolumab-Beschluss ein, sondern Sie sagen, dass Sie die Vergleichstherapie in Modul 3 trennen. Ihre Bewertung machen Sie aber dann zusammenfassend, obwohl die Vergleichstherapie getrennt ist. Sie machen auch überhaupt keinen Versuch, in Ihrem Dossier trennende Aussagen zu machen. Also, noch einmal: Von der Bewertung her gehen Sie so vor, wie auch der Beschluss zu Nivolumab war, ohne dass Sie darauf explizit Bezug nehmen. Sie sagen jetzt aber, man sollte das eigentlich wieder trennen, trennen es aber gar nicht, weder in Ihrer Bewertung im Modul 4 noch in Ihrer Stellungnahme. Ich verstehe den Widerspruch noch nicht; ihn müssten Sie mir doch noch einmal erläutern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Kaskel.

Herr Dr. Kaskel (MSD): Ganz grundsätzlich, wie Herr Müller vorhin auch schon sagte, ist die Stammzelltransplantation ein kurativer Ansatz; alle anderen Therapieansätze sind palliativ. Deswegen sollte hier getrennt werden. Wie Frau Wendel-Schrief vorhin schon gesagt hat, ist die Datenlage eine sehr komplexe und entspricht letztendlich dieser Situation in dieser besonderen Versorgungssituation.

Nachdem wir jetzt eine Änderung der Vergleichstherapie bekommen haben, mussten wir natürlich darauf eingehen. Nichtsdestotrotz denken wir, der Versorgungssituation der Patienten würde es besser gerecht werden, wenn man die Stammzelltransplantation separat betrachtete.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Ich habe jetzt Frau Müller und dann Herrn Kuhn.

Frau Dr. Müller: Ich lasse die Frage jetzt einmal ruhen, warum Sie keine Effektschätzer im Vergleich zur Registerstudie berechnet haben. Das ist mir zwar nach wie vor nicht klar geworden, aber ich glaube, da – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es ist ja auch nicht beantwortet worden, damit das klar ist. Es ist nicht nur nicht klar geworden, sondern dieser erste Teil Ihrer Frage ist bislang nicht beantwortet.

Frau Dr. Müller: Ja, okay. Aber das lasse ich jetzt erst einmal ruhen; ich glaube, dazu werde ich nicht mehr viel erfahren.

Ich habe noch eine Frage bezüglich der Lebensqualität und auch der Baseline-Symptomatik. Es wurde ja jetzt auch von den Fachleuten angesprochen, dass wir aus klinischer Erfahrung hier eine deutlich bessere Lebensqualität und auch deutlich weniger Nebenwirkungen als unter Chemotherapie hätten; gut, Herr Ludwig hat es etwas differenzierter gesagt, aber ansonsten gebe ich das jetzt einmal vergrößert wieder. Sie haben ja in Ihrem Dossier auf die Baseline-Vergleiche abgehoben. Einen Vergleich haben Sie eben nicht gemacht, Sie haben keine Effektschätzer berechnet; aber Sie haben einen Baseline-Vergleich gemacht und daraus auch Ihren Zusatznutzen abgeleitet.

Nun habe ich zwei Fragen. Die eine Frage betrifft Lebensqualität und VAS – die Daten dazu waren laut IQWiG nicht vollständig, ich glaube, sie waren für ein Drittel der Patienten nicht da –, sofern Sie dazu etwas sagen könnten.

Die zweite Frage bezieht sich auf die B-Symptomatik, die ja ungefähr bei einem Drittel auftritt üblicherweise, in der Therapielinie weiß ich nicht. Da haben Sie eben bloß die Patienten angesehen, die zu Beginn eine B-Symptomatik hatten – auch das haben wir schon einmal diskutiert –, so wie ich das verstanden habe, jedoch nicht alle; ich glaube, 48 von 150 Patienten. Was ist mit den anderen, die zu Beginn keine B-Symptomatik hatten, warum wurden sie nicht angesehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Metterlein.

Frau Metterlein (MSD): Ich möchte jetzt noch einmal auf die Berechnung der Effektschätzer zurückkommen. Wir haben die Effektschätzer für die GHSG-Registerdaten nicht berechnet, weil auch hier die Beobachtungsdauern unterschiedlich waren; dementsprechend haben wir sie separat dargestellt. Nichtsdestotrotz sind das sehr wichtige Daten. Sie spiegeln den

deutschen Versorgungskontext optimal wider und sollten dementsprechend auch vollumfänglich berücksichtigt werden.

Bei der zweiten Frage ging es um die mittlere Änderung, darum, warum wir diese statt der Zeit bis zur Verschlechterung verwendet haben. Habe ich Sie da richtig verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Nein, es ging überhaupt um die Baseline-Vergleiche, auf die Sie ja abgehoben haben, soweit ich das verstanden habe, auf denen Sie Ihren Zusatznutzen unter anderem begründet haben, neben den Ansprechraten, aber eben Pi mal Daumen verglichen. Einfach noch einmal die Frage: Warum haben Sie bezüglich Lebensqualität nicht alle Patienten ausgewertet? Ich sage nicht: Intention-to-Treat-Analyse, weil man das ja nicht sagen kann, wenn es bei einer einarmigen Studie keine Intention to Treat gibt. – Na ja, gut.

Die zweite Frage war, warum bei der B-Symptomatik bloß das Drittel der Patienten, die zu Baseline B-Symptomatik zeigten, angeguckt wurde, weil man damit ja nichts über ein mögliches Neuauftreten von B-Symptomatik bei Patienten sagen kann, die vorher keine hatten.

Frau Metterlein (MSD): Erst einmal vielen Dank, dass Sie die Daten zur Lebensqualität auch über die Indikationen hinweg so aufmerksam verfolgen und dass hier eine solch interessante Diskussion dazu entsteht. Bei der mittleren Änderung lagen die Rücklaufquoten nur knapp unter 70 Prozent; das war also wirklich ganz knapp verfehlt. Wir haben dann im Dossier auch die Zeit bis zur Verschlechterung dargestellt, und hier haben wir Rücklaufquoten über 70 Prozent. Daraus folgern wir auch, dass wir bewertungsrelevante Daten vollumfänglich dargestellt haben und sie eben auch berücksichtigt werden sollten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser zu den Effektschätzern noch.

Herr Dr. Kaskel (MSD): Entschuldigung, ich hatte noch Ergänzungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte, Herr Kaskel.

Herr Dr. Kaskel (MSD): Darf ich noch? – Danke. Ich würde gerne noch auf die mittlere Änderung eingehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Dr. Kaskel (MSD): Wir sehen Änderungen von über 10 Prozent in beiden Kohorten bei der Erschöpfung, bei Schmerzen, bei Dyspnoe, bei Schlaflosigkeit, beim globalen Gesundheitsstatus und bei der Rollenfunktion. Wir meinen, dass das sehr relevante Daten sind.

Ergänzend würde ich gern noch auf die B-Symptomatik eingehen. Wir hatten sehr aufmerksam zugehört und haben uns auch angeschaut: Wie ist das bei den Patienten unter Therapie mit Keytruda, entwickeln sie eine B-Symptomatik? Diese Daten haben wir auch vorgelegt. Hinsichtlich der neuen B-Symptomatik zeigt sich dies lediglich bei sechs Patienten in Kohorte 1 der Studie KEYNOTE-087 und bei sieben Patienten der Kohorte 2. Wir haben auch geschaut, ob das im Verhältnis zur Progression steht; das ist nicht der Fall. Wir können hierzu leider keine klare Aussage machen, weil nur sechs dieser 13 Patienten ein Fortschreiten des

Hodgkin-Lymphoms zeigen und wir glauben, dass das sehr relevante Daten auch für das AMNOG an sich sind, weil es eben zeigt, dass die Symptomatik etwas anderes ist als die Mortalität und wir hier unterschiedliche Dimensionen letztendlich berücksichtigen: Lebensqualität, Symptome, aber eben auch das Gesamtüberleben mit Daten zu Monat 34 in KEYNOTE-030 mit einer Gesamtüberlebensrate von 87 Prozent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzungen dazu? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ein Punkt ist folgender: Sie hatten ja vorhin schon bemerkt, dass wir bezüglich der allogenen Transplantationen nicht derselben Meinung sind wie die Firma. Wir stehen zu dem, was wir im Sommer gesagt haben und was Sie auch im Beschluss bezüglich der Vergleichstherapie geändert haben. Das Wichtigste aus klinischer Sicht an diesen Vergleichsdaten erscheint uns, dass sie nach 24 Wochen erhoben worden sind, nach einem halben Jahr. Es ist schon höchst relevant, dass diese verbesserte Symptomatik über eine so lange Zeit angehalten hat, unabhängig von den methodischen Schwächen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kaiser noch einmal zu den Effektschätzern.

Herr Dr. Kaiser: Vielleicht vor der Anmerkung zu den Effektschätzern Folgendes kurz noch vorab: Wir haben hier die gleiche Situation wie bei Nivolumab, was die Lebensqualitätsdaten angeht, eben auch einen Baseline-Vergleich, bei dem man auch über einen bestimmten Zeitraum etwas sieht, aber eben auch nicht weiß, wie das dann im Vergleich ist. Hinsichtlich der B-Symptomatik hatten wir mit Nivolumab die gleiche Diskussion und die gleiche Situation: Nivolumab unterscheidet sich von Pembrolizumab in diesen Punkten also in keinerlei Weise.

Ich möchte nur auf einen Widerspruch aufmerksam machen, den ich mir nicht erklären kann; deswegen habe ich mich ja eigentlich gemeldet. Sie haben gerade gesagt, Sie haben keinen Effektschätzer gebildet, weil die Beobachtungsdauern sich zwischen der Pembrolizumab-Studie und dem Register unterscheiden. Das Gleiche haben Sie eben als Argument dafür genommen, dass Sie sich die Nivolumab-Studie gar nicht mehr anschauen. Irgendwie ist das alles in sich widersprüchlich, wie Sie mit diesen Daten umgehen. Wenn das ein Argument ist, dann müssten Sie natürlich die Nivolumab-Daten auch weiterhin so beschreiben und mit denen umgehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für die Anmerkungen. – Herr Kuhn, bitte.

Herr Kuhn: Ich wollte – ich glaube, Herr Wörmann hat es gerade schon angerissen – noch einmal auf den Stellenwert der allogenen Transplantation zurückkommen. Im Frühsommer hatte ja Herr Borchmann dazu ausgeführt, dass die Patienten in dieser Therapielinie nur noch sehr schwer in Remission zu bekommen sind, dass es nur für eine sehr selektierte Patientenpopulation überhaupt infrage kommt und dass deswegen der Stellenwert der allogenen Transplantation im Anwendungsgebiet extrem klein ist, weswegen eine getrennte Gruppenbetrachtung eigentlich keinen Sinn mehr macht. Das ist weiterhin der Stand. Oder habe ich da jetzt unterschiedliche – –

(Herr Prof. Dr. Wörmann [DGHO]: Ja!)

– Okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann nehmen wir zu Protokoll: Herr Wörmann hat jetzt gerade die Darstellung von Herrn Kuhn bestätigt und geäußert, dass es keine Veränderungen zu der Position vom Sommer gegeben habe. – Weitere Fragen? – Keine. – Ach, doch; Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Ich bin leider sturmbedingt etwas zu spät eingetroffen; deswegen kann es sein, dass die Fragen schon gestellt wurden. Ich sage einfach, was ich fragen wollte.

Zum einen: Gibt es Unterschiede zwischen älteren und jüngeren Patienten? Diese Frage halte ich deshalb für interessant, weil die jüngeren, zumindest theoretisch, eher für eine Stammzelltransplantation infrage kämen. Das wäre eine Frage an die Kliniker: Wann würde man eher Pembrolizumab und wann Nivolumab einsetzen?

Zum anderen sagten Sie ja und haben betont, dass die allogene Stammzelltransplantation kurativ ist. Das heißt mit anderen Worten: Alles andere ist palliativ einschließlich Pembrolizumab. Oder gibt es schon irgendwelche Daten dazu, dass sich ein Plateau einstellt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte beginnen? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann die erste Frage beantworten, ob Nivolumab oder Pembrolizumab eingesetzt wird: das günstigere Präparat, wirtschaftlich gesehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zweiter Teil der Frage: Wer möchte, wer drängt sich? – Herr von Tresckow.

Herr Dr. von Tresckow (GHSG): Im Moment ging es noch einmal um den Vergleich Pembrolizumab versus Nivolumab, weil die andere Frage war – –

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die andere Frage war diejenige nach dem Alterseffekt.

Herr Dr. von Tresckow (GHSG): Ach so. – Aus den Erfahrungen, die wir haben, gibt es keinen Unterschied hinsichtlich der Wirksamkeit bei jüngeren oder älteren Patienten. Mehr ist dazu nicht zu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Holtkamp, palliativ war ja auch noch offen.

Herr Dr. Müller (MSD): Also, in der KEYNOTE-087-Studie sind insgesamt nur 15 Patienten eingeschlossen worden, die mehr als 65 Jahre alt sind. Das muss man einfach auch der Erkrankung schulden, der Tatsache, dass es eben überwiegend eine Erkrankung des jüngeren Lebensalters ist.

Bezüglich des Aspektes der palliativen Behandlung: Wir haben in der KEYNOTE-087 in der Gesamtauswertung ein komplettes Ansprechen von 25 Prozent. Bei diesen Patienten könnte man sich zumindest theoretisch vorstellen, dass es dort ein langes Ansprechen ist und dass dort auch für eine gewisse Zeit sicherlich keine Stammzelltransplantation infrage kommt, in welcher Form auch immer. Als Arzt ist man ein bisschen vorsichtiger, von „Heilung“ zu sprechen; vielmehr ist es vielleicht besser zu sagen, da bildet sich ein Plateau. Bei den anderen Patienten ist es sicherlich eine langfristige Krankheitsstabilisierung, deren weiteren Verlauf man abwarten muss, wobei man dann vielleicht irgendwann später doch noch eine Stammzelltransplantation macht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ist das okay, Frau Holtkamp, oder haben Sie noch weitere Fragen?

Frau Dr. Holtkamp: Die Antwort von Herrn Wörmann konnte ich jetzt noch nicht ganz zuordnen. Die erste Frage war ja nicht nach älteren und jüngeren Patienten, und die dritte Frage war eigentlich die, wann er Pembrolizumab und wann er Nivolumab einsetzen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Da hat Herr Wörmann, glaube ich, relativ klar gesagt, das Preiswertere. – Aber Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Noch einmal beides zusammen: Wir sehen die Phase-I-II-Studien für beide – es sind ja beides Beobachtungsstudien –, wir sehen die Ergebnisse und können unsererseits zurzeit keinen Vorteil für eines der beiden Präparate sehen und wünschen uns daher, dass es zumindest einen Wettbewerb geben würde. Das war jetzt die etwas längere Ausführung dessen, was ich eben sagte: Wir nehmen das wirtschaftlichere der beiden Präparate, wenn das so ist.

Der zweite Punkt ist Folgendes: Wir sehen bei den Hodgkin-Patienten dasselbe wie bei den Melanom-Patienten; nach drei, vier Jahren bildet sich bei einer Gruppe von Patienten ein Plateau heraus. Sich da jetzt aus dem Fenster zu hängen und zu sagen, es ist vielleicht für einige kurativ, halte ich für unverantwortlich. Das können wir wünschen. Die Daten sind bei Weitem nicht reif zu genug, um zu sagen, dass so etwas kurativ sein kann. Die Zeiten sind zu kurz, um so etwas überhaupt zu sagen. Aber die Plateaus gibt es bei all denen dieser Entitäten, die gut ansprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Auf der Jahrestagung der DGHO sind ja Daten gezeigt worden, dass sich bei Nivolumab eher kein Plateau ausbildet. Deswegen interessierte mich jetzt, ob es vielleicht für Pembrolizumab anders aussieht.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Mit aller Vorsicht: Das können wir so nicht sagen. Ich halte es auch noch für zu früh. Es sind einzelne Patienten, bei denen dann nach langer Beobachtung die Kurven heruntergehen; aber das sind viel zu wenige, bei denen das so ist. Früher hat man es bei den Leukämien als Plateau Destroyer bezeichnet, wenn einzelne Patienten den Absturz machen. Aber das kann man meines Erachtens zum jetzigen Zeitpunkt nicht sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das Wort müssen wir uns merken, „Plateau Destroyer“, das ist gut. – Fragen? – Keine mehr. – Wenn Sie wünschen, nehmen Sie die Zusammenfassung der letzten 55 Minuten aus Ihrer Sicht vor, Frau Wendel-Schrief.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Ich versuche gerne, diese sehr interessante Diskussion zusammenzufassen, was meines Erachtens nicht so einfach ist, denn wir haben hier wohl mehr Fragen als Antworten parat.

Ich habe im Eingangsstatement schon einmal darauf abgehoben, dass wir uns hier in dieser Viertlinientherapie des Hodgkin-Lymphoms in einer sehr schwierigen Situation befinden. Es ist auch für uns eine schwierige Situation, die Datenlage für die Evidenzgenerierung zusammenzustellen. Wir haben im Dossier alle Evidenz, die wir finden konnten, abgebildet. Das ist sicherlich nicht so, wie wir es in anderen Indikationen tun können; es ist hauptsächlich

sehr stark deskriptiv, ohne dass wir wirklich direkte Vergleiche machen können, weil uns eben auch die randomisierten Studien fehlen.

Wir haben uns in der Stellungnahme mehr auf die Frage fokussiert, was der deutsche Versorgungsalltag ist, und sind da sehr stark auf das GHSG-Register eingegangen, da wir meinen, es muss möglich sein, auch in der Nutzenbewertung solche Versorgungsrealitäten, die wir derzeit in Deutschland haben, mit einarmigen Studien zu vergleichen, die wir für die Zulassung generiert haben. Wenn man sich das ansieht, dann erkennt man: Da gibt es durchaus Unterschiede zwischen dem, was wir bis dato in Deutschland im Versorgungsalltag gehabt haben, und dem, was man jetzt in den Studiendaten sieht. Ich erinnere nur an die 48 Prozent Überlebensrate im GHSG-Register versus 87 Prozent Überlebensrate unter Pembrolizumab nach drei Jahren. Das sind schon auf längerer Beobachtung basierende Daten, und ich halte sie auch für sehr eindrückliche Daten. Was hier ebenfalls bestätigt wurde, ist der Fakt, dass es sehr gut verträglich ist und die Patienten unter der Therapie eine Lebensqualität haben, die sie bis dato nicht hatten. Auch das muss meines Erachtens in der Nutzenbewertung nach AMNOG irgendwie berücksichtigt werden.

Sicherlich kommen wir hier an eine Grenze dessen, wie wir Produkte normalerweise bewerten. Nichtsdestotrotz – ich glaube, das hat die Diskussion auch gezeigt – muss man sich mit dieser schwierigen Situation irgendwie auseinandersetzen. Die Patienten profitieren ganz sicher von dieser neuen Therapiealternative.

Nun möchte ich auch betonen, dass ich nicht gesagt habe, die Patienten seien vorher verstorben, sondern, dass die Therapieoptionen für die Patienten in dieser vierten Linie sehr belastend gewesen sind, was man ja auch an den Registerdaten sieht. Wir haben ein Überleben von 48 Prozent nach drei Jahren. Die Frage ist nur: Muss ich dem Patienten diese belastenden Therapieoptionen weiterhin antun, oder kann ich nicht auch diese Therapiealternative nutzen? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für die Diskussion nunmehr der letzten Stunde. Damit ist diese Anhörung beendet.

Wir werden das bei unserer Entscheidung zu wägen haben. Ich bedanke mich, dass Sie da waren. Wir machen dann sofort mit der nächsten Anhörung weiter, weil wir teilweise Personenidentität haben. Die noch zu klärenden Fragen besprechen wir dann anschließend. – Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 11.02 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2017-B-102-z Pembrolizumab

Stand: Juni 2016

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Pembrolizumab zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL)

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Grundsätzlich im Anwendungsgebiet in Betracht kommende nicht medikamentöse Behandlungen:

- operative Resektion
- Strahlentherapie
- allogene und autologe Stammzelltransplantation

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

- Brentuximab vedotin – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Beschluss vom 16.05.2013
- Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen – Beschluss „Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung“, Beschluss 20. Dezember 2012
- Positronenemissionstomografie bei Patientinnen und Patienten mit Hodgkin-Lymphomen und aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen zum Interim Staging nach bereits erfolgter Chemotherapie zur Entscheidung über die Fortführung der Therapie – Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung – geänderter Beschluss vom 19.02.2015

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab L01XC18 Keytruda®	KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (HL) bei Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt.
Brentuximab vedotin L01XC12 Adcetris®	bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL): 1. nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) oder 2. nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine autologe Stammzelltransplantation oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt.
Doxorubicinhydrochlorid L01DB01 Bendalis®	Frühstadium des Hodgkin-Lymphoms (Stadium I – II) bei schlechter Prognose fortgeschrittenes Hodgkin-Lymphom (Stadium III – IV)
Bleomycinsulfat L01DC01 Bleomedac®	Frühstadium des Hodgkin-Lymphoms (Stadium I – II) bei schlechter Prognose fortgeschrittenes Hodgkin-Lymphom (Stadium III – IV)
Lomustin L01AD02 Cecenu®	bei fortgeschrittenem Morbus Hodgkin, wenn die etablierten Chemotherapieschemata nicht mehr wirken
Vincristinsulfat L01CA02 Vincristinsulfat-Teva®	malignen Lymphomen, einschließlich Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen
Prednison H02AB07 Prednison acis®	Morbus Hodgkin
Cyclophosphamid L01AA01	Remissionsinduktion bei Morbus Hodgkin

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Cyclophosphamid Trockensubstanz Baxter Onkology®	
Dacarbazin L01AX04 Dacarbazin Lipomed®	fortgeschrittener Morbus Hodgkin
Prednisolon H02AB06 Prednisolon acis®	Morbus Hodgkin
Vindesinsulfat L01CA03 Eldisine®	Kombinationschemotherapie: Morbus Hodgkin nach Versagen der Standardtherapie (nicht vollständiges Ansprechen auf die Therapie bzw. Wiederauftreten der Erkrankung)
Etoposidphosphat L01CB01 Etopophos®	Reinduktionstherapie bei Morbus Hodgkin nach Versagen von Standardtherapien (nicht vollständiges Ansprechen auf bzw. Wiederauftreten nach Standardtherapien)
Ifosfamid L01AA06 Holoxan®	Morbus Hodgkin Zur Behandlung von Patienten mit primär progredienten Verläufen und Frührezidiven des Morbus Hodgkin (Dauer der kompletten Remission kürzer als ein Jahr) nach Versagen der chemotherapeutischen bzw. radiochemotherapeutischen Primärtherapie – im Rahmen anerkannter Kombinations-Chemotherapie-Regime, wie z. B. dem MINE Protokoll.
Procarbazinhydrochlorid L01XB01 Natulan®	Behandlung des Hodgkin-Lymphoms in der Kombinationschemotherapie Natulan wird zur Behandlung des Hodgkin-Lymphoms bei Erwachsenen sowie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren mit anderen Zytostatika in einem geeigneten Protokoll eingesetzt.
Vinblastinsulfat L01CA01 Vinblastinsulfat Teva®	Morbus Hodgkin
Nivolumab L01XC17 Opdivo®	<u>Klassisches Hodgkin-Lymphom (cHL)</u> OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin indiziert.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Indikation für die Recherche bei Wirkstoff Nivolumab:	1
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	1
Systematische Recherche:	1
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse	3
Cochrane Reviews	4
Systematische Reviews	4
Leitlinien	13
Primärstudien	29
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	30
Literatur:	32

Indikation für die Recherche bei Wirkstoff Nivolumab:

Behandlung des refraktären oder rezidivierten (nach mindestens 3 vorherigen Therapielinien) klassischen Morbus Hodgkin.

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel, siehe Tabelle „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Hodgkin Lymphom“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 08.03.2016 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, TRIP, WHO. Aufgrund der onkologischen Indikation wurde

zusätzlich in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen gesucht: CCO, ESMO, NCCN, NCI. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien (z.B. NICE, SIGN). Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 199 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screeningverfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 20 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen

(C)HL	(classic) Hodgkin Lymphom
ASCT	autologe Stammzelltransplantation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BCSH	British Society for Haematology
BSBMT	British Society of Blood and Marrow Transplantation
CCO	Cancer Care Ontario
CI	Confidence interval
CR	Complete remission
CRR	complete response rate
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DHAP	dexamethasone/high-dose Ara-C/cisplatin
DOR	Duration of remission
EK	Expertenkonsens
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HDCT	high-dose chemotherapy
ICE	ifosfamide/carboplatin/etoposide
IGEV	ifosfamide/gemcitabine/vinorelbine
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
k.A.	Keine Angabe
mOS	median overall survival
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	U.S. National Cancer Institute
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PD	Progressive Disease
PEBC	Program in Evidence-Based Care
PFS	Progression free Survival
PR	Partial remission
R/R	Relapsed/Refractory
RIC	reduced-intensity conditioning
RR	Relative Risk
SD	stable disease
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SR	Systematic Review
TRIP	Turn Research into Practice Database
TRM	treatment-related mortality
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

<p>G-BA, 2012 [6]: Allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender beim Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen. <i>Abschlussbericht. Beratungsverfahren gemäß § 137c SGB V (Krankenhausbehandlung).</i></p> <p><u>siehe dazu auch:</u> IQWiG, 2010 [11]: Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei der Indikation Hodgkin-Lymphom. Abschlussbericht. Auftrag N05-03F. Version 1.0. & IQWiG, 2011 [12]: Erratum zum Abschlussbericht¹</p> <p>G-BA, 2012 [8]: Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen, 2012</p>	<p>[...] Bei primär refraktären oder rezidierten Hodgkin-Lymphomen ist aber in der Regel eine Zweitlinienchemotherapie mit nachfolgender Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation die Therapie der Wahl. Patienten, die nach autologer Stammzelltransplantation ein weiteres Rezidiv erleiden, haben oftmals eine sehr ungünstige Prognose, so dass bei ihnen die Möglichkeit einer Behandlung mit allogener Stammzelltransplantation zur Kuration in Betracht gezogen werden sollte. [...]</p> <p>[...] Zusammenfassend ist festzustellen, dass aufgrund der vorliegenden Evidenz und unter Berücksichtigung der Aspekte der medizinischen Notwendigkeit Hinweise existieren, die eine Anwendung der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom nach Ausschöpfung der im konkreten Fall in Frage kommenden Optionen der Standardtherapie rechtfertigen. Die allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei Patienten und Patientinnen mit Hodgkin-Lymphom bleibt deshalb als Therapieoption für GKV-Versicherte erhalten. Bei der Einbeziehung der Patientinnen und Patienten in die Entscheidungsfindung zur Behandlung ist eine Bezugnahme auf die aktuelle Datenlage geboten und über die Risiken und Behandlungsalternativen aufzuklären.</p> <p>Nach differenzierter Abwägung entsprechend dem 2. Kapitel der Verfahrensordnung ist der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 SGB V zu folgender Entscheidung gelangt: Die allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen ist für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse (gemäß § 137c SGB V) erforderlich und bleibt damit Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung. [...]</p>
<p>G-BA, 2013 [7]: Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von</p>	<p>Anwendungsgebiet Adcetris® wird angewendet bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. nach einer autologen Stammzelltransplantation oder 2. nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine autologe Stammzelltransplantation oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt.

<p>Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Brentuximabvedotin</p> <p><u>siehe dazu auch:</u> G-BA, 2013 [9]: Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel - Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Brentuximabvedotin.</p>	<p>Ergebnis /Fazit:</p> <p><u>a) Behandlung rezidivierender/refraktärer CD30+ Hodgkin-Lymphome nach einer autologen Stammzelltransplantation:</u> Für erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom, die mindestens eine ASCT als Vortherapie ihrer Erkrankung erhalten haben, liegt ein Zusatznutzen vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt. <u>Evidenzbasis:</u> Studie SG035-0003. Bei dieser Studie handelt es sich um eine einarmige, multizentrische offene Studie der Phase II.</p> <p><u>b) Behandlung rezidivierender/refraktärer CD30+ Hodgkin-Lymphome nach mind. 2 vorangegangenen Therapien, wenn eine autologe Stammzelltransplantation/Kombinationstherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt (ASCT-naive Patienten):</u> Für erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom, die mindestens eine ASCT als Vortherapie ihrer Erkrankung erhalten haben, liegt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor. <u>Evidenzbasis:</u> Aggregierte Fallserie ASCT-naiver Patienten</p>
--	--

¹ Der Review von Messer et al. 2014 [15]: Unrelated and alternative donor allogeneic stem cell transplant in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: a systematic review war Bestandteil des IQWiG Berichts.

Cochrane Reviews

Es wurde ein Cochrane Review identifiziert, welcher durch den aktuelleren systematischen Review von Rancea et al. 2014 (siehe unten) abgedeckt wird.

Systematische Reviews

<p>Bonthapally V et al. 2015 [1]: Bentuximab vedotin in relapsed / refractory Hodgkin lymphoma post-autologous transplant: meta-analysis versus historical data</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Evaluation of the antitumor activity of Bentuximab vedotin versus historical values in patients with relapsed/refractory HL post-autologous stem cell transplantation (ASCT)</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> Patients with relapsed / refractory HL post-ASCT. <u>Intervention:</u> A wide range of drug treatment regimens were utilized: Gemcitabine-based regimens were the most common (14 studies), The remaining 3 studies evaluated immunotherapy, unspecified salvage chemotherapy and/or radiation therapy, second SCT, or palliation and RIC-allogeneic SCT. <u>Komparator:</u> Bentuximab vedotin <u>Endpunkt:</u> CR rate</p> <p><u>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):</u> Systematische Literaturrecherche bis 2013. <u>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</u> 17 studies of chemotherapy with 827 patients. 8 Phase 2, two phase 1/2 and</p>
--	--

	<p>one phase 1, two investigator initiated clinical trials, and four retrospective studies identified.</p> <p>Treatment history: median number of prior regimens ranged from +2 to 5 and prior ASCT used varied considerably across the studies ranging from 55% to 100%.</p> <p><u>Qualitätsbewertung der Studien:</u> Assessed by two independent researchers (no specific tool described). Sensitivity analyses conducted. Random effects model used (due to heterogeneity).</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Pooled Overall CR rate:</u></p> <p>Overall CR rate across the 17 studies was 11,1% (95%KI: 7-17,6) and statistically significant lower than the reported CR rate for Brentuximab vedotin (33,3%; 95%KI: 25,3-43,9; $p < 0,0001$)</p> <p>Individual CR rates across the 17 studies ranged from 0% to 38,5%.</p> <p><u>Sensitivitätsanalysen:</u></p> <p>In the sensitivity analyses, estimated overall CR rates were 13.6% (95% CI 8.7, 21.4) when only HL trials that reported a CR rate of >0% were included (13 studies; $n = 696$ response-evaluable patients^{30,31,34,35,37-42,44-46}), 9.0% (95% CI 4.9, 16.6) when only HL trials were included where CR was measured using the same criteria as used in the SG035-0003 study (12 studies; $n = 562$ response-evaluable patients^{30-36,38,39,42,45,46}), and 11.2% (95% CI 6.0, 20.8) when only trials reporting a CR rate of >0% using the same criteria as the SG035-0003 study were included (9 studies; $n = 473$ response-evaluable patients^{30,31,34,35,38,39,42,45,46}). All estimates were significantly lower than the reported CR rate for brentuximab vedotin observed in the SG035-0003 trial ($p = 0.0009$, $p = 0.0001$, and $p = 0.0016$, respectively).</p>
	<p>4. Fazit der Autoren</p>

	<p>In conclusion, there is a large variability in the reported outcomes for patients with R/R HL across a spectrum of available treatments. Controlling for this variation as far as possible, the results of this meta-analysis suggest that the antitumor activity of brentuximab vedotin may exceed that of other therapies used to treat patients with R/R HL following ASCT. Given the known association between CR and long-term benefit⁴⁷, and considering the 40.5 month median OS reported from the recent 3-year follow-up of SG035-0003²⁰, it seems that brentuximab vedotin can provide meaningful long-term clinical benefit in R/R HL; however, future studies, particularly comparative trials, will be needed to confirm these results.</p> <p>5. Hinweise</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indirekte Vergleiche • Hohe Variabilität zwischen den Studien hinsichtlich CR rates, treatment history (heterogeneity)
<p>Bonthapally V et al. 2015 [2]: Brentuximab vedotin compared with other therapies in relapsed / refractory Hodgkin lymphoma post-autologous transplant: median overall survival meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Comparison of the median overall survival (mOS) of BV reported in the pivotal phase 2 study with published results of other therapies for the treatment of relapsed/refractory (R/R) HL post-autologous stem cell transplantation (ASCT)</p> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> Patients with relapsed / refractory HL post-ASCT. <u>Intervention:</u> Chemotherapy included single sequential or multi-agent treatments, and the agent used varied, including: gemcitabine (N=3), bendamustine (N=3), Vinorelbine (N=4, and pegylated liposomal doxorubicin (N=2). The remaining 11 studies reported outcomes for other therapies including radiation therapy, immunotherapies and mixed treatments such as radiation therapy in combination with salvage therapy. <u>Komparator:</u> Brentuximab vedotin <u>Endpunkt:</u> OS <u>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):</u> Systematische Literaturrecherche 2013 - 2014. Additional / Update to the review Bonthapally 2015a. Using the same search strategy. <u>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</u> 41 studies including the BV study with in total of 2619 patients. One phase 1/2, 11 phase 2 studies, 8 prospective cohort studies, 21 retrospective studies. Treatment history: median number of prior regimens ranged from ≤2 to 5 and prior ASCT used varied considerably across the studies ranging from 52% to 100%. <u>Qualitätsbewertung der Studien:</u> Assessed by two independent researchers (no specific tool described). Sensitivity analyses</p>

	<p>conducted.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>mOS</u></p> <p>Overall mOS across the 40 studies was 26,4 months (95%KI: 23,5-28,5). This was significantly lower than the mOS of 40,5 months (95%KI: 30,8-NA; $p < 0,0001$) for patients receiving Brentuximab vedotin in the pivotal phase 2 trials.</p> <p>The estimated mOS for chemotherapy, allo-SCT, and other treatment regimens was 23 months (95%KI: 21-28,1), 27,9 months (95%KI: 23,9-30,2) and 23,9 months (95%KI: 21-28), respectively.</p> <p>Brentuximab vedotin-treated patients experienced significantly lower mOS compared with patients on chemotherapies, allo-SCT, and other treatments as demonstrated by differences in mOS of 17,7 months (95%KI: 10,6-24,7; $p < 0,0001$), 12,5 months (95%KI: 8,2-16,9; $p < 0,0001$), and 15,2 months (95%KI: 4,9-25,5; $p = 0,0037$), respectively.</p> <p><u>Sensitivitätsanalysen:</u></p> <p>The sensitivity meta-analysis, which included only those studies that reported a 100% prior-ASCT rate, showed a significant difference between the reported mOS of 40.5 months in the brentuximab vedotin trial and the estimated mOS across the 11 pooled studies of 28.1 months (95% CI 23.9–34.5; $p < 0,0001$). The results</p>
--	--

	<p>The estimated mOS for chemotherapy, allo-SCT, and other treatment regimens in the sensitivity meta-analysis was 21.1 months (95% CI 17.0–28.1), 31.1 months (95% CI 23.9–62.1), and 34.1 months (95% CI 29.5–41.5), respectively. Brentuximab vedotin-treated patients experienced significantly longer mOS compared with patients on chemotherapies, and other treatment regimens as demonstrated by differences in mOS of 19.0 months (95% CI 12.9–25.1; $p < 0.0001$), and 6.8 months (95% CI 1.2–12.5; $p = 0.0018$), respectively. The median difference in mOS estimated from the censored quantile regression method between patients receiving brentuximab vedotin and allo-SCT was not reported as the assumption of monotonicity for quantile difference was not met; however, the raw numeric difference of 9.4 months was not statistically significant ($p > 0.05$).</p> <p>The sensitivity meta-analysis, which grouped studies using a relaxed classification for chemotherapy, further demonstrated that brentuximab vedotin-treated patients experienced a significantly longer mOS compared with patients on chemotherapies. The estimated mOS for the broad chemotherapies group was 22.2 months (95% CI 21.0–27.5). The difference in mOS between brentuximab vedotin and broad chemotherapies was 17.3 months (95% CI 9.9–24.7; $p < 0.0001$) (Figure 4).</p>
	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p>Results of this meta-analysis suggest that brentuximab vedotin is associated with a longer mOS compared with other therapies among patients with R/R HL post-ASCT. In the absence of randomized clinical trials, our findings suggest brentuximab vedotin improves long-term survival and provides meaningful clinical benefit in adult R/R HL patients.</p>
<p>Rahemtulla A et al. 2015 [18]: Hodgkin's lymphoma (relapsed or refractory): autologous stem cell therapy</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplant is the current standard of care for patients with refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma. We have focused this overview on the evidence base for this intervention.</p> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> Patients with primary refractory or first-relapse histologically confirmed Hodgkin's lymphoma.</p>

	<p><u>Intervention/Komparator:</u> See results section</p> <p><u>Endpunkte:</u> Mortality (overall survival); disease progression/recurrence (progression-free survival); response rate (overall response rate, complete response rate, partial response rate); quality of life; adverse effects (e.g., treatment-related mortality).</p> <p><u>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):</u> The literature search was carried out in September 2014.</p> <p><u>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</u> 1 systematic review was included.</p> <p><i>Further information on SR:</i> The systematic review identified and meta-analysed two open-label RCTs evaluating high-dose chemotherapy (BEAM) plus autologous stem cell transplantation compared with conventional chemotherapy (mini-BEAM in one RCT, and Dexa-BEAM in the other RCT) in people with primary refractory or first-relapse Hodgkin's lymphoma. The median follow-up was 34 months in one RCT, and 83 months in the other RCT (ranges were not reported). Both studies were stopped before reaching final trial size. In one RCT, participants refused randomisation and demanded treatment with autologous stem cell transplantation. In the other RCT, the scientific committee stopped the study early due to "low accrual of patients". Blinding in both RCTs was unclear. However, the authors of the review stated that "trials evaluating stem cell transplantation are usually not blinded".</p> <p><u>Qualitätsbewertung der Studien:</u> GRADE evaluation</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>What are the effects of high-dose chemotherapy plus autologous stem cell therapy for relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma?</p> <p><u>High-dose chemotherapy plus autologous stem cell therapy versus chemotherapy alone:</u></p> <p>We found one systematic review, which identified three open-label RCTs. Comparators assessed in the systematic review were conventional chemotherapy alone, and additional sequential high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell therapy. Here, based on BMJ Clinical Evidence reporting criteria, results are presented for two RCTs, which evaluated high-dose chemotherapy plus autologous stem cell therapy versus chemotherapy alone.</p> <p>Mortality: High-dose chemotherapy plus autologous stem cell therapy compared with conventional chemotherapy alone We don't know whether high-dose chemotherapy plus autologous stem cell transplantation is more effective than conventional chemotherapy at improving overall survival in people with primary refractory or first-relapse Hodgkin's lymphoma (<i>low-quality evidence</i>).</p> <p>Disease progression/recurrence: High-dose chemotherapy plus autologous stem cell therapy compared with conventional chemotherapy alone Highdose chemotherapy plus autologous stem</p>

cell therapy may be more effective than conventional chemotherapy at improving progression-free survival in people with primary refractory or first-relapse Hodgkin's lymphoma (*low quality evidence*).

Response Rate: High-dose chemotherapy plus autologous stem cell therapy compared with conventional chemotherapy alone Highdose chemotherapy plus autologous stem cell therapy may be more effective than conventional chemotherapy at improving complete response rate in people with primary refractory or first-relapse Hodgkin's lymphoma (*low quality evidence*).

QoL: No data

Adverse events:

Ref (type)	Population	Outcome, Interventions	Results and statistical analysis	Effect size	Favours
Adverse effects					
[23] Systematic review	People with primary refractory or first-relapse Hodgkin's lymphoma	Treatment-related mortality , length of follow-up unclear 3/61 (4%) with high-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation 5/76 (7%) with conventional chemotherapy 157 people (2 open-label RCTs) in this analysis	RR 0.61 95% CI 0.16 to 2.22 P = 0.45	↔	Not significant
[23] Systematic review	117 people with primary refractory or first-relapse Hodgkin's lymphoma Data from 1 RCT	Serious adverse effects 51/61 (84%) with high-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation 49/56 (88%) with conventional chemotherapy Open-label RCT Serious adverse effects (WHO grade 3 and 4 toxicity) included infection, oral (mucositis), gastrointestinal, pulmonary or respiratory tract, cardiac, neurological, hepatic, and renal	Significance not assessed		

4. Fazit der Autoren

High-dose therapy and autologous stem cell transplant is the standard of care for patients with refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma. Approximately 50% of these patients are cured after autologous stem cell transplantation; however, most patients with unfavourable risk factors progress after transplantation. For these patients, novel agents have been entered into clinical practice. Brentuximab vedotin induces durable objective responses and results in tumour regression for most patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma post autologous stem cell transplantation. Furthermore, a recent phase 3 study showed that early consolidation with brentuximab vedotin after autologous stem cell transplantation improved progression-free survival in patients with Hodgkin's lymphoma with risk factors for relapse or with progression after transplantation. Allogeneic stem cell transplantation, especially with reduced intensity conditioning regimens, is another option after failure of autologous stem cell transplantation in eligible patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma, offering a 25% probability of 5-year overall survival.

<p>Rancea M et al. 2014 [20]:</p> <p>High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: A systematic review with meta-analysis.</p> <p><u>Siehe auch:</u></p> <p><i>Rancea M et al. 2013 [19]:</i></p> <p><i>High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma</i></p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>This systematic review with meta-analysis was conducted to evaluate the effect of HDCT plus ASCT on overall survival compared to chemotherapy without stem cell transplantation.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> Adult patients with a relapsed Hodgkin lymphoma or a primary refractory disease after first-line treatment for HL</p> <p><u>Intervention:</u> HDCT followed by ASCT</p> <p><u>Komparator:</u> Any HDCT without ASCT, conventional chemotherapy without ASCT, and different HDCT regimens followed by ASCT would have been possible. Other treatment approaches, such as radiotherapy or combined-modality treatments compared to HDCT plus ASCT would also have been considered relevant, but no RCTs were found regarding these topics.</p> <p><u>Endpunkte:</u> OS (primary endpoint), PFS, response rates (overall response rate, complete response rate (CRR), and partial response rate), treatment-related mortality (TRM), adverse events and quality of life.</p> <p><u>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):</u> Bis 2013</p> <p><u>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</u> 3 RCTs reported in 14 publications were eligible for this systematic review. A total amount of 398 patients treated from 1993 to 2006 were assessed.</p> <p><u>Qualitätsbewertung der Studien:</u> According to the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Overall, we judged the risk of bias of the included trials as moderate.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation versus conventional chemotherapy</p> <p>OS: The available evidence from two trials assessing OS in 157 patients was not sufficiently powered to show a statistically significant difference between HDCT plus ASCT and conventional chemotherapy without ASCT</p> <p>PFS: PFS was statistically significantly improved in patients who were treated with HDCT plus ASCT compared to those treated with conventional chemotherapy (HR 0.55; 95% CI 0.35–0.86, $P = .009$). At three years, the event-free survival was 53% in the HDCT + ASCT arm compared to 10% in the conventional chemotherapy arm (based on the BNLI trial)</p> <p>Response rates: Complete response rates were 32% higher in patients after HDCT plus ASCT than in patients treated with conventional chemotherapy (RR 1.32; 95% CI 1.07–1.64, $P = .01$). The overall response rate was also superior in the HDCT plus ASCT group, but this effect was not statistically significant (RR 1.15; 95%</p>

	<p>CI 0.99–1.34, P = .076).</p> <p><i>Treatment related mortality:</i> We are therefore not able to make a valid conclusion on TRM for relapsed or refractory patients with HL. The pooled estimates were not significant between the treatment arms.</p> <p><i>Adverse events:</i> Only one trial reported data and results were not stat. significant.</p> <p>Additional sequential high-dose chemotherapy versus high-dose chemotherapy before autologous stem cell transplantation</p> <p>Only 1 study evaluated this scenario. The trial (241 patients) showed an statistically significant increase in infections and 5% more treatment-related mortalities following sequential HDCT plus HDCT and ASCT compared to HDCT plus ASCT, without differences in the efficacy endpoints overall survival or progression-free survival.</p> <hr/> <p>4. Fazit der Autoren</p> <p><i>Actual and future research needs more evidence from randomised controlled trials with larger patient populations, long follow-up and the assessment of OS as a primary endpoint. Additionally, research should concentrate on the optimal salvage regimen. To the best of our knowledge, this is the first systematic review with meta-analysis assessing HDCT followed by ASCT in patients with relapsed or refractory HL. Our analysis showed that patients benefit from this treatment strategy regarding PFS and also have a positive trend regarding overall survival. Intensifying the chemotherapy regimens, however, does not improve patient-related outcomes, but increases toxicities and is therefore not feasible.</i></p>
<p>Hintringer K et al. 2012 [10]:</p> <p>Brentuximab (Adcetris®) for the treatment of relapsed Hodgkin's lymphoma (HL) or relapsed systemic anaplastic large cell lymphoma (sALCL)</p> <p><u>siehe auch:</u></p> <p><i>CADTH 2013 [3]:</i></p> <p><i>Brentuximab Vedotin (Adcetris) for Hodgkin Lymphoma (→basiert auf selber Phase 2 Studie)</i></p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To review the efficacy and safety of Brentuximab Vedotin for the treatment of relapsed Hodgkin's lymphoma (HL) or relapsed systemic anaplastic large cell lymphoma (sALCL)</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> patients with relapsed or refractory HL <i>or relapsed sALCL (nicht relevant)</i></p> <p><u>Intervention:</u> Brentuximab Vedotin</p> <p><u>Komparator:</u> no control group → single arm study</p> <p><u>Endpunkte:</u> ORR, CR, PR, SD, PD, DOR, PFS, OS</p> <p><u>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):</u> bis 2012.</p> <p><u>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</u> Two phase II single arm trials. Only one study for HL!</p> <p><u>Inclusion criteria of the study:</u> Patients with relapsed or refractory HL who have received ASCT at least 12 weeks (3 months) before first dose of brentuximab and completed any prior treatment with radiation, chemotherapy, biologics and/or other investigational agents at least 4 weeks prior to first dose of SGN-35; must have</p>

	<p>completed any prior immunotherapy (e.g., rituximab) or radioisotopic therapy at least 12 weeks prior first dose of SGN-35 in the absence of clear disease progression; Histologically-documented CD30-positive disease; Age ≥ 18 years OR ≥ 12 years enrolled at US sites - ECOG performance status 0 or 1 <u>Qualitätsbewertung der Studien:</u> k.A.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • 75% of patients had an objective response (complete or partial remission) with a median duration of 6.7 months. • Notably, 34% of patients achieved complete remission with a median duration of 20.5 months. • No deaths occurred within 30 days of the last dose of brentuximab vedotin; 25 (25%) patients experienced serious adverse events (SAE); 21 (21%) patients discontinued treatment due to AEs; 56 (55%) patients had a grade 3 or 4 treatment-emergent adverse event. • The most common adverse event leading to treatment discontinuation (12 patients) and dose reduction (10 patients) was peripheral neuropathy; overall 56 patients developed neuropathy. • Other SAEs included hyperglycaemia, gastrointestinal haemorrhage, grade 3-4 pneumonitis and pulmonary embolism.
	<p>4. Fazit der Autoren: k.A.</p>

Leitlinien

<p>Collins GP et al. 2014 [4]: Guideline on the management of primary resistant and relapsed classical Hodgkin lymphoma.</p>	<p>Fragestellung: The objective of this guideline is to aid clinicians in deciding which patients with primary refractory or relapsed Hodgkin lymphoma (HL) should receive salvage therapy with a view to autologous stem cell transplantation (ASCT); what response is adequate to allow ASCT and how to determine this; what is the role of radiotherapy in patient management; and what is the best management of patients unsuitable for autologous transplantation.</p>
	<p>Methodik The production of these guidelines involved the following steps:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Establishment of a working group comprising experts in the field followed by literature review to 1 Feb 2013 including Medline, Pubmed and the Cochrane reviews database, using 1970 as a start date 2. The GRADE nomenclature was used to evaluate levels of

	<p>evidence and to assess the strength of recommendations. Development of key recommendations was based on best available evidence. Due to the paucity of randomized studies the majority of recommendations are based on literature review and a consensus of expert opinion.</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Initial review of the manuscript was performed by the British Committee for Standards in Haematology (BCSH) Haem-Onc Task Force, and the British Society of Blood and Marrow Transplantation (BSBMT) executive committee. 4. Final Review by the sounding board of the British Society for Haematology (BSH).
	<p>Empfehlungen</p> <p><u>Salvage chemotherapy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • The choice of a first line salvage regimen in patients eligible for ASCT should be based on patient factors and familiarity of the treatment centre with the regimen (LoE: 2C) • Regimens containing stem cell toxic agents (such as carmustine and melphalan) should be avoided if possible until stem cells have been successfully collected and cryopreserved if ASCT is planned (LoE: 1B) • There is currently no evidence to support intensive sequential induction/consolidation strategies prior to ASCT (LoE: 1B) • Consider switching to an alternative non-cross-resistant salvage regimen if there are residual FDG-avid lesions after first line salvage treatment and the intent is to proceed to ASCT (LoE: 2B) • In patients not eligible for ASCT, combined modality therapy should be considered, especially in early stage relapse and in patients who have not received prior radiotherapy or who have relapsed outside of the initial radiotherapy field (LoE: 2B) • In patients unlikely to tolerate the toxicities associated with more intensive regimens, palliation with either a single agent or with a multi-agent oral regimen with or without intravenous vinblastine should be considered (LoE: 2C) • Early consideration of involvement of palliative care services is recommended, particularly in those not eligible for high dose therapy (LoE: 1C) <p><u>Autologous stem cell transplantation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ASCT is the standard treatment for patients with relapsed disease who achieve an adequate response to salvage therapy (LoE: 1A) • ASCT is also the standard treatment for patients with primary resistant disease who achieve an adequate response to salvage therapy (LoE: 1B) • ASCT is not recommended in those failing to achieve an adequate response (LoE: 1B) • An adequate response to salvage therapy is currently defined as

	<p>a PR by conventional CT criteria (LoE: 2B)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Choice of conditioning regimen should be based on familiarity of the treatment centre with the regimen (LoE: 2C) • Current evidence does not support the use of maintenance cytotoxic therapies post-ASCT (LoE: 1C) • Tandem ASCT cannot currently be recommended outside of clinical trials (LoE: 1C) <p><i>Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Allogeneic transplantation using a reduced intensity conditioning regimen is the treatment of choice for younger patients with a suitable donor and chemo-sensitive disease following failure of ASCT (LoE: 2B) • An appropriately HLA-matched unrelated donor should be considered when there is no HLA-matched sibling (LoE: 2B) • A second autologous transplant is a reasonable clinical option in selected patients with late relapse following ASCT (LoE: 2C) • Investigation of the use of allogeneic transplantation earlier in the treatment pathway should be performed in the context of prospective clinical trials, but may be justified in selected patients who have required multiple lines of therapy to achieve a response (LoE: 2C) <p><i>Radiotherapy:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • The use of radiotherapy should be given serious consideration in cases of local relapse or relapse at sites where local disease is dominating the clinical picture. The use of involved site techniques is recommended to minimize toxicity to normal tissues (for example, lung fields) if subsequent high dose consolidation therapy is planned (LoE: 2B) • Salvage radiotherapy alone may be considered a reasonable treatment option in selected patients not eligible for ASCT, especially for older patients with relapsed HL who lack B symptoms, have a good performance status, and have limited stage disease at relapse (LoE: 2B) • In the rare event of late relapse >5 years after primary therapy occurring at a localized site without B symptoms, treatment with standard-dose chemotherapy and involved field radiation alone may be appropriate (LoE: 2B) • Peri-transplant (ASCT) radiotherapy should be considered in patients that have a dominant site of local relapse at an initially involved site (these are usually patients who have had bulky disease with residual abnormalities following salvage chemotherapy and ASCT) (LoE: 2C)
Leitlinienprogramm	<p>Fragestellung</p> <p>Das primäre Ziel der vorliegenden S3-Leitlinie ist es, die Diagnostik,</p>

Onkologie, 2013 [14]:
 Hodgkin Lymphom;
 Diagnostik, Therapie und
 Nachsorge von
 erwachsenen Patienten.

Therapie und Nachsorge von Patienten mit einem Hodgkin Lymphom zu standardisieren und zu optimieren, um sowohl bei der Ersterkrankung als auch im Rezidiv ein individuell adaptiertes, qualitätsgesichertes Therapiekonzept zu gewährleisten.

Methodik

Für die detaillierte Methodik der Erstellung, Verbreitung und Implementierung dieser Leitlinie existiert ein Leitlinienreport zu dieser Leitlinie: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>

Evidenzgraduierung mit GRADE

GRADE	Beschreibung	Symbol
Hohe Qualität	Es ist sehr unwahrscheinlich, dass weitere Forschung das Vertrauen in den Behandlungseffekt verändert	⊕⊕⊕⊕
Moderate Qualität	Weitere Forschung wird sich vermutlich erheblich auf unser Vertrauen in den beobachteten Behandlungseffekt auswirken. Möglicherweise ändert sich der Behandlungseffekt.	⊕⊕⊕⊖
Niedrige Qualität	Weitere Forschung wird sich sehr wahrscheinlich auf unser Vertrauen in den beobachteten Behandlungseffekt auswirken. Wahrscheinlich ändert sich der Behandlungseffekt.	⊕⊕⊖⊖
Sehr niedrige Qualität	Der beobachtete Behandlungseffekt ist mit sehr großer Unsicherheit behaftet.	⊕⊖⊖⊖

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Syntax
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Die OL-Methodik sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die LL-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurde ein durch das OL, vertreten durch Herrn Dr. Follmann, moderierter, mehrteiliger Gruppenprozess durchgeführt.

Sofern für eine spezifische Fragestellung bei der 1. Konsensuskonferenz konsentiert wurde, dass keine systematische Literaturrecherche durchgeführt werden soll, ist die Empfehlung zusätzlich mit dem Hinweis „Expertenkonsens (EK)“ gekennzeichnet.

Rezidivtherapie

Transplantation

- Patienten bis 60 Jahre ohne schwere Begleiterkrankungen **sollen** bei Rezidiv oder Progress eines Hodgkin Lymphoms eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation erhalten. (Empfehlungsgrad: A / GRADE: ⊕⊕⊕⊖)
- Patienten über 60 Jahre in gutem körperlichem Zustand und ohne schwere Begleiterkrankungen **können** bei Rezidiv oder Progress eines Hodgkin Lymphoms eine Hochdosischemotherapie mit

autologer Stammzelltransplantation erhalten. (Empfehlungsgrad: EK)

- Patienten mit Progress nach Salvage-Therapie **können** vor Hochdosischemotherapie eine alternative Salvage-Therapie mit nicht-kreuzresistenten Substanzen erhalten, z.B. IGEV nach DHAP. (Empfehlungsgrad: EK)
- Als eine mögliche Alternative **kann** bei Progress nach Salvage-Therapie eine Therapie mit Brentuximab Vedotin durchgeführt werden. (Empfehlungsgrad: EK)
- Patienten mit spätem Rezidiv (mindestens ein Jahr) nach autologer Transplantation **können** mit einer zweiten autologen Transplantation behandelt werden. (Empfehlungsgrad: EK)

Salvage-Therapie vor Hochdosischemotherapie bei einer autologen Transplantation

- Patienten **sollen** vor der Hochdosistherapie bei einer autologen Transplantation eine Salvage-Therapie erhalten. (Empfehlungsgrad A / GRADE: ⊕⊕⊕⊖)
- Als Salvage-Therapie-Schema **sollten** Patienten vor der Hochdosistherapie zwei Zyklen zeitintensiviertes DHAP erhalten. (Empfehlungsgrad: B / GRADE: ⊕⊕⊖⊖)
- Patienten **können** vor der Hochdosistherapie statt DHAP eine Salvage-Therapie mit einem alternativen Schema erhalten, z.B. IGEV. (Empfehlungsgrad: 0 / GRADE: ⊕⊕⊖⊖)
- Patienten **sollen** zwischen Salvage- und Hochdosistherapie keine zwischengeschaltete sequentielle Hochdosistherapie erhalten sondern zeitnah mit der myeloablativen Hochdosischemotherapie behandelt und transplantiert werden. (Empfehlungsgrad A / GRADE: ⊕⊕⊕⊕)
- Patienten **sollen**, wenn sie durch die Salvage-Therapie mindestens eine Krankheitsstabilisierung erreichen, zeitnah transplantiert werden. (Empfehlungsgrad A / GRADE: ⊕⊕⊕⊕)

Allogene Transplantation im Rezidiv

- Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Hodgkin Lymphom **sollen** nicht mit einer myeloablativen Konditionierung allogene transplantiert werden. (Empfehlungsgrad: A / GRADE: ⊕⊕⊖⊖)
- Patienten mit rezidiviertem, chemosensitivem Hodgkin Lymphom **können**, wenn sie bereits autolog transplantiert wurden oder nicht autolog transplantiert werden können und in gutem Allgemeinzustand sind, mit einer dosisreduzierten Konditionierung gefolgt von einer allogenen Stammzelltransplantation behandelt werden. Es empfiehlt sich für diese Patienten ganz besonders der Einschluss in klinische Studien. (Empfehlungsgrad: 0 / GRADE: ⊕⊖⊖⊖)
- Patienten mit rezidiviertem Hodgkin Lymphom, bei denen eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt werden soll und

	<p>bei denen kein verwandter Spender vorliegt, können auch mit nicht verwandtem Spender transplantiert werden. (Empfehlungsgrad: 0 / GRADE: ⊕⊖⊖⊖)</p> <p>Alternativtherapie zur Transplantation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausgewählte Patienten mit lokalisiertem Spätrezidiv ohne B-Symptome und in gutem Allgemeinzustand können alternativ zur autologen Transplantation mit Bestrahlung behandelt werden. (Empfehlungsgrad: 0 / GRADE: ⊕⊕⊖⊖) • Patienten mit Rezidiv nach zwei Zyklen Chemotherapie und Bestrahlung im frühen Stadium und Patienten mit Rezidiv nach alleiniger Bestrahlung können alternativ mit intensiver, konventioneller Chemotherapie (z.B. BEACOPP eskaliert für Patienten unter 60) und ggf. Bestrahlung von Resten behandelt werden. (Empfehlungsgrad: 0 / GRADE: ⊕⊕⊖⊖) • Patienten, die nicht für eine Transplantation in Frage kommen, sollen mit einer palliativen Antikörpertherapie mit Brentuximab Vedotin, Chemotherapie oder Bestrahlung behandelt werden. Dies gilt insbesondere für mehrfach rezidierte Patienten. Es empfiehlt sich für dieses Patientenkollektiv ganz besonders der Einschluss in klinische Studien. (Empfehlungsgrad: A / GRADE: ⊕⊕⊖⊖)
<p>ESMO, 2014 [5]: Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.</p>	<p>Fragestellung: k.A.</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Levels of evidence and grades of recommendation have been applied using the system shown below.</p> <p>Statements without grading were considered justified standard clinical practice by the experts and the ESMO faculty.</p>

Table 6. Levels of evidence and grades of recommendation (adapted from the Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading System^a)

Levels of evidence	
I	Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity
II	Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
III	Prospective cohort studies
IV	Retrospective cohort studies or case-control studies
V	Studies without control group, case reports, experts opinions
Grades of recommendation	
A	Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended
B	Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended
C	Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, ...), optional
D	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended
E	Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended

^aBy permission of the Infectious Diseases Society of America [38].

No further information on methodology given.

relapsed disease

- For most patients with refractory or relapsed HL, the treatment of choice consists of high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) **[II, A]**
- High-risk patients may benefit from tandem ASCT **[III, B]**
- Salvage regimens such as dexamethasone/high-dose Ara-C/cisplatin (DHAP), ifosfamide/gemcitabine/vinorelbine (IGEV) or ifosfamide/carboplatin/etoposide (ICE) are given to reduce the tumour burden and mobilise stem cells before high-dose chemotherapy and ASCT **[II-III, A]**
- A subset of low-risk patients relapsing after primary treatment with two cycles of chemotherapy followed by RT can be successfully salvaged with a second, more intensive conventional chemotherapy such as BEACOPP escalated **[IV, B-C]**
- In some patients with localised late relapse, salvage RT alone appears to be sufficient **[IV, B-C]**

	<ul style="list-style-type: none"> • The use of the antibody-drug conjugate brentuximab vedotin represents an option in patients failing ASCT. After a pivotal phase II study including 102 HL patients with relapse after ASCT had revealed an overall response rate (ORR) of 75% with singleagent brentuximab vedotin, the drug was recently approved for the treatment of such patients [III, B] • Reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation (RIC-aSCT) can be considered in young, chemosensitive patients in good general condition who relapse after high-dose chemotherapy and ASCT [III, C] • In patients with multiple relapses who have no other treatment options, acceptable remission rates, satisfying quality of life and prolonged survival can be achieved by palliative singleagent chemotherapy with gemcitabine or bendamustine and/or regional RT. As brentuximab vedotin has also been approved for the treatment of HL patients with disease recurrence after at least two lines of treatment who are not candidates for high-dose chemotherapy followed by ASCT, its use can also be considered in this patient group. [Keine Angabe des LoE]
<p>NCCN, 2015 [16]: Hodgkin Lymphoma.</p>	<p>Fragestellung The guideline discusses the clinical management of patients with CHL.</p> <hr/> <p>Methodik Methodenreport beschreibt systematische Evidenzaufbereitung (basierend auf aktueller Literaturrecherche bis 2014) mit Konsensusprozessen - Repräsentativität der Gremien unklar - ob formalisierte Konsensusverfahren angewendet werden ist unklar. Eigenes Graduierungssystem</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>NCCN Categories of Evidence and Consensus</p> <p>Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.</p> <p>All recommendations are category 2A unless otherwise noted.</p> </div> <hr/> <p>Empfehlungen:</p>

NCCN Recommendations for Refractory Disease

Individualized treatment is recommended since there are no data to support a superior outcome with any of the treatment modalities.

Histologic confirmation with biopsy is recommended before initiating treatment for refractory disease. Although further cytoreduction and HDT/ASCR (with ISRT if not previously given) are often appropriate, occasional clinical circumstances may warrant the use of ISRT or systemic therapy with or without ISRT. Conventional-dose second-line systemic therapy may precede HDT/ASCR. ISRT is recommended when the sites of relapse have not been previously irradiated. In radiation-naïve patients, TLI may be an appropriate component of HDT/ASCR.¹⁶³

Second-line systemic therapy followed by response assessment with PET is recommended for all patients. Patients with a Deauville score of 1 to 3 should be treated with HDT/ASCR with or without ISRT or observation with or without ISRT, if HDT/ASCR is contraindicated. Additional second-line therapy (ISRT or second-line systemic therapy with or without ISRT) is recommended for patients with a Deauville score of 4 or 5. Alternatively, those with a Deauville score of 4 can be treated with HDT/ASCR with or without ISRT. Among patients with relapsed or refractory disease, those with a CR to second-line therapy prior to HDT/ASCR have better outcomes following HDT/ASCR compared to those with resistant disease.^{160,161}

Everolimus and brentuximab vedotin are included as options for second-line systemic therapy for patients with relapsed or refractory CHL.^{167,191} Bendamustine and lenalidomide are included as options for third-line therapy for patients with relapsed or refractory CHL.^{185,186}

The use of brentuximab vedotin as consolidation therapy following HDT/ASCR was evaluated in the AETHERA trial. In this trial, 329 patients who were at high risk of progression (patients with disease refractory to front-line therapy, relapsed disease <12 months after frontline therapy, and relapsed disease ≥12 months after frontline therapy with extranodal disease) were randomized (following HDT/ASCR) to brentuximab vedotin (n = 165) or placebo (n = 164).¹⁹⁴ Patients were required to have obtained a CR, PR, or stable disease to second-line therapy prior to ASCT. The interim analysis (after a median follow-up of 30 months) showed that early consolidation with brentuximab vedotin following HDT/ASCR was associated with improved PFS and the survival benefit was demonstrated across all risk groups. The median PFS was 42.9 months in the brentuximab vedotin group and 24.1 months in the placebo group. The estimated 2-year PFS rates were 65% and 45%, respectively, for the brentuximab vedotin and placebo arms ($P = .0013$). At the time of this interim analysis, there was no statistically significant difference in OS between the two groups (HR 1.15; $P = .6204$). Brentuximab vedotin was also well tolerated. Peripheral sensory neuropathy (36%), upper

	<p>respiratory tract infection (25%), neutropenia (24%) and fatigue (21%) were the most common adverse events.</p> <p>Based on the results of this study, the panel has included maintenance therapy with brentuximab vedotin (for one year) following HDT/ASCR for patients with primary refractory disease or for those with disease relapse less than 12 months following primary treatment. However, the value of this approach in patients who have received prior treatment with brentuximab vedotin is not known.</p> <p>Allogeneic HSCT with myeloablative conditioning has been associated with lower relapse rate in patients with relapsed or refractory disease; however, TRM was >50%. Allogeneic HSCT with reduced-intensity conditioning has been reported to have decreased rates of TRM.^{195,196} However, this approach remains investigational. The panel has included allogeneic HSCT with a category 3 recommendation for patients with refractory or relapsed disease.</p> <p><i>NCCN Recommendations for Relapsed Disease</i></p> <p>While second-line systemic therapy is an appropriate treatment for any patient with relapsed disease, regardless of the length of initial remission,¹⁹⁷ some studies have also suggested that it may not be essential before proceeding to HDT/ASCR for patients with minimal residual disease at relapse.¹⁹⁸ In selected patients with long disease-free intervals and other favorable features, the selection of second-line therapy should be individualized.</p> <p>Suspected relapse should be confirmed with biopsy. Observation (with short-interval follow-up with PET/CT) is appropriate if biopsy is negative. Restaging is recommended for patients with positive biopsy. Second-line systemic therapy with or without ISRT or HDT/ASCR is the preferred treatment option for patients with stage IA to IIA disease who were initially treated with chemotherapy alone and experienced failure at the initial sites. RT alone (conventional or extended field treatment) may be appropriate for selected patients. All other patients experiencing disease relapse after initial treatment with chemotherapy or combined modality therapy should be treated with second line systemic therapy.</p> <p>Restaging after completion of treatment is recommended for all patients. Additional treatment options (based on the score on interim PET scan) are as described for patients with refractory disease.</p>
<p>Kouroukis CT et al. 2012 [13]: Stem Cell Transplantation in Lymphoma: Recommendations</p>	<p>Fragestellung What is the role of stem cell transplantation in the treatment of the various lymphomas?</p> <hr/> <p>Methodik Systematische Literaturrecherche bis 2011. Ein- und Ausschlusskriterien definiert.</p> <p><i>Assessment of Quality:</i> For systematic reviews that would be used as the evidence base for our recommendations, the AMSTAR tool would</p>

be used to assess quality. For Clinical Practice Guidelines, the AGREE 2 instrument would be used, but only if adaptation of the recommendations was being considered. Any meta-analysis would be assessed for quality using similar criteria as used for RCTs, where appropriate. RCTs would be assessed for quality by examining the following seven criteria: the method of randomization, reporting of blinding, the power and sample size calculation, length of follow-up, reporting details of the statistical analysis, reporting on withdrawals to treatment and other losses to follow-up, and reporting on the sources of funding for the research. Comparative, but non-randomized, evidence would be assessed according to full reporting of the patient selection criteria, the interventions each patient received and of all relevant outcomes.

The Collaborative Projects produce Standards, Evidence-based Series, and Special Reports, developed by Expert Panels or Working Groups that are convened by Cancer Care Ontario. The groups work together with the Program in Evidence-Based Care (PEBC) to gather and examine evidence on specific topics relevant to providing quality cancer care in Ontario.

The PEBC has a formal and standardized process to ensure the currency of each document (please see the PEBC Assessment & Review Protocol for more information).

Empfehlungen:

- Autologous stem cell transplantation (ASCT) is the recommended treatment option for chemo-sensitive patients with HL who are refractory to or who have relapsed after primary chemotherapy. Patients with stable disease following salvage chemotherapy could also remain eligible for autologous stem cell transplantation. Patients with progressive disease despite salvage chemotherapy should not be offered autologous stem cell transplantation outside the context of a clinical trial.

Evidenzbasis: This Recommendation was brought forward from the 2009 Recommendation Report.¹ As none of the more-recent evidence included in this report refutes this earlier recommendation, the Expert Panel continues to endorse it.

- Allogeneic stem cell transplantation is an option for chemo-sensitive patients with refractory or relapsed HL if they have a syngeneic (identical twin) donor, following autologous stem cell transplantation failure, or alternatively in patients in whom sufficient numbers of autologous stem cells cannot be collected.

Evidenzbasis: This Recommendation was brought forward from the 2009 Recommendation Report. As none of the more-recent evidence included in this report refutes this earlier recommendation, the Expert Panel continues to endorse it. One retrospective cohort study detected an overall survival difference,

	<p>and this was in favour of reduced-intensity conditioning compared with myeloablative conditioning followed by allogeneic SCT.</p>																		
<p>Perales MA et al. 2015 [17]: Role of Cytotoxic Therapy with Hematopoietic Cell Transplantation in the Treatment of Hodgkin Lymphoma: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation</p>	<p>Fragestellung The goals of this review are to assemble and critically evaluate all evidence regarding the role of hematopoietic cell transplantation (HCT) in the therapy of patients with Hodgkin lymphoma (HL), make treatment recommendations based on the available evidence, and identify areas of needed research.</p> <p>Methodik Systematische Literaturrecherche bis 2014 Experts in the treatment of HL were invited to join the independent expert panel that examined the literature and provided subsequent treatment recommendations based on the available evidence. A standardized grading system that includes grading the levels of evidence was used to grade the studies included in this review and the treatment recommendations, as recommended by the ASBMT Steering Committee for evidence-based reviews. Studies were also evaluated based on study design, sample size, patient selection criteria, duration of follow-up, and treatment plan.</p> <p><u>LoE:</u></p> <table border="1" data-bbox="539 1099 1369 1783"> <tr> <td>1++</td> <td>High-quality meta-analyses, systematic reviews of randomized controlled trials (RCTs), or RCTs with a very low risk of bias</td> </tr> <tr> <td>1+</td> <td>Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias Meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias</td> </tr> <tr> <td>1–</td> <td>High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies.</td> </tr> <tr> <td>2++</td> <td>High quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias, or chance, and a high probability that the relationship is causal</td> </tr> <tr> <td>2+</td> <td>Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias, or chance, and a moderate probability that the relationship is causal</td> </tr> <tr> <td>2–</td> <td>Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias, or chance, and a significant risk that the relationship is not causal</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Nonanalytic studies (eg, case reports, case series)</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Expert opinion</td> </tr> </table> <p><u>Grades of recommendation</u></p> <table border="1" data-bbox="539 1861 1369 2033"> <tr> <td>A</td> <td>At least 1 meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++ and directly applicable to the target population or a systematic review of RCTs or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of</td> </tr> </table>	1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of randomized controlled trials (RCTs), or RCTs with a very low risk of bias	1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias Meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias	1–	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies.	2++	High quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias, or chance, and a high probability that the relationship is causal	2+	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias, or chance, and a moderate probability that the relationship is causal	2–	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias, or chance, and a significant risk that the relationship is not causal	3	Nonanalytic studies (eg, case reports, case series)	4	Expert opinion	A	At least 1 meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++ and directly applicable to the target population or a systematic review of RCTs or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of
1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of randomized controlled trials (RCTs), or RCTs with a very low risk of bias																		
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias Meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias																		
1–	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies.																		
2++	High quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias, or chance, and a high probability that the relationship is causal																		
2+	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias, or chance, and a moderate probability that the relationship is causal																		
2–	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias, or chance, and a significant risk that the relationship is not causal																		
3	Nonanalytic studies (eg, case reports, case series)																		
4	Expert opinion																		
A	At least 1 meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++ and directly applicable to the target population or a systematic review of RCTs or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of																		

		results.
	B	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results or extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+.
	C	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results or extrapolated evidence from studies rated as 2++.
	D	Evidence level 3 or 4 or extrapolated evidence from studies rated as 2+.
Empfehlungen:		
Recommendation	Grade of Recommendation	Highest Level of Evidence
ASCT should not be offered as first-line therapy for advanced disease	A	1+
ASCT should be offered as first-line therapy for patients who fail to achieve CR	B	2++
ASCT should be offered as salvage therapy over nontransplantation (except localized disease, where IFRT may be considered, or patients with low-stage disease and late relapse, where chemotherapy may be considered)	A	1+
ASCT should be offered to pediatric patients with primary refractory disease or high-risk relapse who respond to salvage therapy	B	2++
Several salvage chemotherapy regimens may be considered before ASCT in adult patients	B	2++
Several salvage chemotherapy regimens may be considered before ASCT in pediatric patients	B	2++
BEAM or CBV are the most common conditioning regimens for ASCT in standard-risk patients	B	2++
IFRT should be considered in patients with bulky disease not previously irradiated	C	2+
Tandem ASCT is not routinely recommended in standard-risk patients	C	2+
Maintenance therapy with brentuximab vedotin post-ASCT is recommended in high-risk patients*	A	1+
Chemosensitive disease and negative functional imaging are associated with improved outcome	B	2++

Recommendation	Grade of Recommendation	Highest Level of Evidence
Allo-HCT should be used instead of conventional therapy for relapse after ASCT	B	2++
RIC is the recommended regimen intensity	B	2++
All donor sources can be considered	A	1+
DLI can be given for relapse or progressive disease (limited data for mixed donor chimerism)	B	2++
There are limited data for tandem ASCT/Allo-HCT	D	4
Allo-HCT is preferred over ASCT as second HCT (except in late relapse)	C	2+

Recommendation	Grade of Recommendation	Highest Level of Evidence
Should ASCT be offered as first-line therapy for advanced disease?	No	A
Should ASCT be offered as first-line therapy for patients who fail to achieve a CR?	Yes	B
Should ASCT or nontransplantation be offered as salvage therapy?	ASCT	A

	Recommendation	Grade of Recommendation	Highest Level of Evidence
What are common regimens of salvage therapy before ASCT in adult patients?	ICE, ESHAP, or GDP*	B	2++
What are common regimens of salvage therapy before ASCT in pediatric patients?	GV, IV	B	2++
What is the recommended conditioning regimen for ASCT?	BEAM, CBV, Bu/Cy (\pm Et), Bu/Mel, or TLI/chemotherapy	B	2++
Is there a role for tandem ASCT?	Not in standard-risk patients	C	2+
What is the role of IFRT and when should it be performed?	Recommended in bulky disease previously not irradiated, post-ASCT in most centers	C	2+
Should maintenance therapy be given after ASCT?	Yes [†]	A	1+
What is the role of comorbidities in outcomes?	Paucity of data	—	—
Should ASCT be offered to pediatric patients?	Yes	B	2++

	Recommendation	Grade of Recommendation	Highest Level of Evidence
Should allo-HCT be used instead of conventional therapy for patients who relapse after ASCT?	Yes	B	2++
What is the recommended regimen intensity?	RIC	B	2++
Is there a preferred donor source?	No	A	1+
When should DLI be given?	Progressive disease/ relapsed	B	2++
	Incomplete donor chimerism	D	3
What is the role of comorbidities in outcomes?	Paucity of data	—	—

	Recommendation	Grade of Recommendation	Highest Level of Evidence
Should allo-HCT be performed instead of ASCT as first SCT?	No	C	2+
Should allo-HCT be performed instead of ASCT as second SCT in most patients?	Yes	C	2+
Should second ASCT be considered for patients who relapse after ASCT?	Not within 1 year	C	2+
Is there a role for tandem ASCT-allo-HCT?	No	D	4

Primärstudien

Da ausreichend Literatur aus aggregierter Evidenz vorliegt, wurde eine Suche nach Primärstudien nicht durchgeführt.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) am 08.03.2016

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Hodgkin Disease] explode all trees
#2	MeSH descriptor: [Reed-Sternberg Cells] explode all trees
#3	Hodgkin*:ti,ab,kw and disease or lymphoma or granuloma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#4	reed sternberg cell*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#5	#1 or #2 or #3 or #4 Publication Year from 2011 to 2016

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 08.03.2016

#	Suchfrage
#1	Search (("hodgkin disease"[MeSH Terms]) OR "reed sternberg cells"[MeSH Terms])
#2	Search ((hodgkin*[Title/Abstract]) AND (disease*[Title/Abstract] OR lymphoma*[Title/Abstract] OR granuloma*[Title/Abstract]))
#3	Search (((reed[Title/Abstract] AND sternberg[Title/Abstract] AND cell[Title/Abstract])) OR ("reed sternberg cell"[Title/Abstract] OR "reed-sternberg cell"[Title/Abstract]))
#4	Search (#1 OR #2 OR #3)
#5	Search (("recurrence"[MeSH Terms]) OR "neoplasm recurrence, local"[MeSH Terms])
#6	Search (((((classic*[Title/Abstract] OR relap*[Title/Abstract] OR recurren*[Title/Abstract] OR recurring[Title/Abstract] OR refractory[Title/Abstract] OR recrudesc*[Title/Abstract] OR resisten*[Title/Abstract] OR resistance[Title/Abstract])))
#7	Search (salvage therapy[MeSH Terms] OR salvage therap*[Title/Abstract])
#8	Search (((((((2nd[Title/Abstract]) OR second[Title/Abstract]) OR 3rd[Title/Abstract]) OR third[Title/Abstract]) OR 4th[Title/Abstract]) OR fourth[Title/Abstract]))
#9	Search line[Title/Abstract]
#10	Search (#8 AND #9)
#11	Search (#5 OR #6 OR #7 OR #10)
#12	Search (#4 AND #11)
#13	Search (#12 AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]))
#14	Search (#12 AND (((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-

	analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract] AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract])))))
#15	Search (#13 OR #14) Filters: published in the last 5 years
#16	Search (#15 NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 08.03.2016

#	Suchfrage
#1	Search (("hodgkin disease"[MeSH Terms]) OR "reed sternberg cells"[MeSH Terms])
#2	Search ((hodgkin*[Title/Abstract] AND (disease*[Title/Abstract] OR lymphoma*[Title/Abstract] OR granuloma*[Title/Abstract]))
#3	Search (((reed[Title/Abstract] AND sternberg[Title/Abstract] AND cell[Title/Abstract])) OR ("reed sternberg cell"[Title/Abstract] OR "reed-sternberg cell"[Title/Abstract]))
#4	Search (#1 OR #2 OR #3)
#5	Search (#4 AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title])) Filters: published in the last 5 years

Literatur:

1. **Bonthapally V, Wu E, Macalalad A, Yang H, Shonukan O, Liu Y, et al.** Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma post-autologous transplant: meta-analysis versus historical data. *Curr Med Res Opin* 2015;31(5):993-1001.
2. **Bonthapally V, Yang H, Ayyagari R, Tan RD, Cai S, Wu E, et al.** Brentuximab vedotin compared with other therapies in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma post autologous stem cell transplant: median overall survival meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2015;31(7):1377-1389.
3. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Pan-Canadian oncology drug review: Brentuximab Vedotin (Adcetris) for Hodgkin Lymphoma [online]. 29.08.2013. Toronto (CAN): CADTH; 2013. [Zugriff: 08.03.2016]. URL: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-adcetris-hl-fn-cgr.pdf>.
4. **Collins GP, Parker AN, Pocock C, Kayani I, Sureda A, Illidge T, et al.** Guideline on the management of primary resistant and relapsed classical Hodgkin lymphoma. *British Journal of Haematology* 2014;164:39-52.
5. **Eichenauer DA, Engert A, Andre M, Federico M, Illidge T, Hutchings M, et al.** Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25 Suppl 3:iii70-75.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender beim Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen. Abschlussbericht. Beratungsverfahren gemäß § 137c SGB V (Krankenhausbehandlung). 6. März 2013 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2012. [Zugriff: 08.03.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2235/2012-12-20_KHMe-RL_SZT-Hodgkin-Lymphom_ZD.pdf.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Brentuximabvedotin, vom 16. Mai 2013 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 08.03.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2235/2012-12-20_KHMe-RL_SZT-Hodgkin-Lymphom_ZD.pdf.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen [online]. 20. Dezember 2012. Berlin (GER): G-BA; 2012. [Zugriff: 08.03.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2161/2012-12-20_KHMe-RL_SZT-Hodgkin-Lymphom_TrG.pdf.
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Brentuximabvedotin, vom 16. Mai 2013 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 08.03.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2235/2012-12-20_KHMe-RL_SZT-Hodgkin-Lymphom_ZD.pdf.
10. **Hintringer K, Nachtnebel A, Heyll A.** Brentuximab (Adcetris®) for the treatment of relapsed Hodgkin's lymphoma (HL) or relapsed systemic anaplastic large cell lymphoma (sALCL) [online]. Wien (AUT): Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology

Assessment (LBIHTA); 2012. [Zugriff: 14.03.2016]. URL: http://eprints.hta.lbg.ac.at/955/1/DSD_HSO_Nr.26.pdf.

11. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei der Indikation Hodgkin-Lymphom. Abschlussbericht. Auftrag N05-03F. Version 1.0. [online]. 02.08.2010. Köln (GER): IQWiG; 2010. [Zugriff: 08.03.2016]. (IQWiG-Berichte Band 76). URL: https://www.iqwig.de/download/N05-03F_Abschlussbericht_Allogene_Stammzelltransplantation_beim_Hodgkin-Lymphom.pdf.
12. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Erratum zum Abschlussbericht Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei der Indikation Hodgkin-Lymphom. Auftrag N05-03F. [online]. 04.04.2011. Köln (GER): IQWiG; 2011. [Zugriff: 08.03.2016]. URL: https://www.iqwig.de/download/G12-05_Brentuximab_Vedotin_Bewertung_35a_Abs1_Satz10_SGBV.pdf.
13. **Kouroukis CT, Rumble RB, Kuruvilla J, Crump M, Herst J, Hamm C**. Stem Cell Transplantation in Lymphoma [online]. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario (CCO); 2012. [Zugriff: 14.03.2016]. (Program in Evidence-based Care (PEBC) Recommendation Report; Band SCT-4). URL: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=258893>.
14. **Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe)**. Hodgkin Lymphom; Diagnostik, Therapie und Nachsorge von erwachsenen Patienten. Version 1.0, Februar 2013 [online]. Stand: 01.02.2013 (in Überarbeitung), gültig bis 31.01.2018. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2013. [Zugriff: 08.03.2016]. (AWMF-Registernummer; Band 018/029OL). URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-029I_S3_Hodgkin_Lymphom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_bei_Erwachsenen_2015-01.pdf.
15. **Messer M, Steinzen A, Vervolgyi E, Lerch C, Richter B, Dreger P, et al**. Unrelated and alternative donor allogeneic stem cell transplant in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: a systematic review. *Leuk Lymphoma* 2014;55(2):296-306.
16. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN)**. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hodgkin Lymphoma. Version 2.2015 [online]. 02.2015. Fort Washington (USA): NCCN; 2015. [Zugriff: 08.03.2016]. URL: <http://www.nccn.org/default.aspx>.
17. **Perales MA, Ceberio I, Armand P, Burns LJ, Chen R, Cole PD, et al**. Role of cytotoxic therapy with hematopoietic cell transplantation in the treatment of Hodgkin lymphoma: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(6):971-983.
18. **Rahemtulla A, Terpos E**. Hodgkin's lymphoma (relapsed or refractory): autologous stem cell therapy. *BMJ Clin Evid* 2015;2015.
19. **Rancea M, Monsef I, von Tresckow B, Engert A, Skoetz N**. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2013;

(6):Cd009411. URL:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009411.pub2/abstract>.

20. **Rancea M, von Tresckow B, Monsef I, Engert A, Skoetz N.** High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: a systematic review with meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;92(1):1-10.