



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

Nivolumab

Vom 15. Juni 2017

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekosten	12
4.	Verfahrensablauf	12
5.	Beschluss	15
6.	Anhang.....	18
6.1	Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger	18
B.	Bewertungsverfahren	21
1.	Bewertungsgrundlagen	21
2.	Bewertungsentscheidung.....	21
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	21
2.2	Nutzenbewertung.....	21
2.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	21
2.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	21
2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	21
2.2.4	Therapiekosten.....	21

C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	22
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	23
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	28
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	29
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	29
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	30
5.1	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	30
	Abkürzungsverzeichnis	31
5.2	Stellungnahme der Takeda GmbH	62
5.3	Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH	71
5.4	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	81
5.5	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	99
D.	Anlagen	105
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	105
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	129

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 folgende 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 21. November 2016 hat Nivolumab (OPDIVO®) die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten:

„OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin indiziert.“

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 16. Dezember 2016, 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 Nivolumab mit dem neuen Anwendungsgebiet eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. April 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 Nivolumab 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 vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 Nivolumab 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 Nivolumab (Opdivo®) gemäß Fachinformation

OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin indiziert.

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 dagegen sprechen.

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 Nivolumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

- zu 2. Als nicht medikamentöse Behandlungen kommen die allogene und autologe Stammzelltransplantation, die Strahlentherapie und die operative Resektion in Betracht.
- zu 3. Es liegen keine Beschlüsse des G-BA zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet vor.
- 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“.

Unter Würdigung der von klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren vorgetragene Argumente und Einblicke in die Versorgungsrealität wird von dieser Unterteilung im vorliegenden Beschluss 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. Demzufolge 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 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 Nivolumab bleibt hiervon unberührt.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nivolumab wie folgt bewertet:

Für Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin Lymphom (cHL) nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Mangels verfügbarer RCTs wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die einarmigen Nivolumab-Studien CA209-205 und CA209-039 sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie die retrospektive Studie Cheah 2016 herangezogen.

Die Studie CA209-205 ist die Zulassungsstudie von Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet. Beide Studien sind einarmig, offen, nicht vergleichend und multizentrisch angelegt. In die Studie CA209-205 wurden Patienten mit cHL nach nicht erfolgreicher ASCT eingeschlossen. Der pharmazeutische Unternehmer legt die Daten einer Teilpopulation von 137 Patienten vor, deren Vorbehandlung eine ASCT mit nachfolgender Behandlung mit Brentuximab Vedotin umfasste. Bei dieser Teilpopulation lag dem Anwendungsgebiet entsprechend zum Studieneinschluss ein Versagen der letzten Behandlung oder ein Rückfall oder Fortschreiten der Krankheit vor. In die Studie CA209-039 wurden Patienten mit verschiedenen behandlungsrefraktären malignen hämatologischen Erkrankungen eingeschlossen. Der pharmazeutische Unternehmer legt die Daten einer Teilpopulation von 15 Patienten mit cHL vor, deren Vorbehandlung eine ASCT mit nachfolgender Behandlung mit Brentuximab Vedotin umfasste. Auch diese Patienten waren refraktär oder wiesen ein Rezidiv auf. Insgesamt legt der pharmazeutische Unternehmer Daten zu 152 Patienten vor, die mit Nivolumab behandelt wurden.

In der Studie Cheah 2016 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.

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 Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Eignung der Patientenpopulation der Studie Cheah 2016

Der pharmazeutische Unternehmer weist nicht nach, dass die Population der Studie Cheah 2016 geeignet ist, um Aussagen zum Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Es ist unklar, wie viele der Patienten die erforderliche Vorbehandlung (ASCT gefolgt von einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin) erhielten. Des Weiteren ist der Publikation Cheah 2016 zu entnehmen, dass ein relevanter Teil der Patienten mit im Anwendungsgebiet nicht zugelassenen Wirkstoffen behandelt wurde.

Die Vergleichbarkeit der Cheah-Studie 2016 mit den Nivolumab-Studien ist weiter dadurch eingeschränkt, dass die Patienten in der Cheah-Studie 2016 ca. 5 bis 6 Jahre jünger sind als die Patienten in den Nivolumab-Studien und dass ein relativ großer Patientenanteil in der Cheah Studie 2016 mit experimentellen Therapien behandelt wurde, die schwierig zu quantifizieren sind.

Kein Nachweis der Ähnlichkeit der Studienpopulationen

Da der pharmazeutische Unternehmer weder zu den Nivolumab-Studien noch zur Studie Cheah 2016 Daten für die jeweils interessierende Teilpopulation (Patienten, die nach einer ASCT und anschließenden Behandlung mit Brentuximab Vedotin refraktär waren oder ein Rezidiv aufwiesen) vorlegt, weist er nicht nach, dass die interessierenden Teilpopulationen dieser Studien ausreichend ähnlich sind.

Endpunkte und Effekte

Des Weiteren liegen nicht für alle patientenrelevanten Endpunkte Auswertungen zum Vergleich von Nivolumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Außerdem liegen die Effekte nicht in einer Größenordnung, dass sie nicht auch allein durch die Einwirkung von verzerrenden Faktoren erklärbar sein könnten.

Gesamtbewertung / Fazit

Da insgesamt keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab 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 im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen, die jedoch aufgrund der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Inzidenz und Prävalenz bei cHL insgesamt mit Unsicherheiten behaftet sind.

Zur Berechnung der Patienten in der Zielpopulation verwendet der pharmazeutische Unternehmer zwei Rechenwege. Im ersten Rechenweg ermittelt er 175 Patienten mit cHL, die eine ASCT erhalten haben, aus dem Jahresbericht 2015 des Deutschen Registers für Stammzelltransplantation (DRST). Auf Grundlage der altersgruppenspezifischen Neuerkrankungsfälle des Hodgkin Lymphoms des Jahres 2012 laut Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) ermittelt der pharmazeutische Unternehmer einen Anteil der Patienten ab 20 Jahren von 90,2 %, den er zur Bestimmung der erwachsenen Patienten heranzieht. Die Berücksichtigung von lediglich Patienten ab einem Alter von 20 Jahren durch den pharmazeutischen Unternehmer führt zu einer geringfügigen Unterschätzung der Zielpopulation. Im nächsten Schritt reduziert der pharmazeutische Unternehmer die Zielpopulation um den Anteil der Patienten mit nodulärem Lymphozyten-prädominanten Hodgkin-Lymphom (NLPHL) von 5 % und geht somit von 150 ASCT pro Jahr bei erwachsenen Patienten mit cHL aus.

Im zweiten Rechenweg ermittelt der pharmazeutische Unternehmer die Anzahl der erwachsenen Patienten mit cHL, die potentiell für eine ASCT infrage kommen. Die Grundlage bildet die prognostizierte Anzahl von 2400 Neuerkrankungsfällen des Hodgkin Lymphoms für das Jahr 2016 laut Robert Koch Institut. Bei einem Anteil von 90,2 % der Patienten ab 20 Jahren ergeben sich 2.165 Patienten. Auf Basis einer eigenen Prognose des pharmazeutischen Unternehmers durch Extrapolation der Neuerkrankungsfälle bei Patienten ab 20 Jahren zwischen den Jahren 1999 und 2012 laut ZfKD ergeben sich 2.053 Patienten. Unter Berücksichtigung des Anteils der Patienten mit cHL (95 %) ermittelt der pharmazeutische Unternehmer 1.950 bis 2.057 erwachsene Patienten mit cHL. Unter der Annahme einer Rezidivrate nach Erstlinientherapie von 15 % der Patienten (Dossierbewertung und G-BA-Beschluss zu Brentuximab Vedotin (BV) aus dem Jahr 2013), ergeben sich 293 bis 309 Patienten mit cHL, die prinzipiell für eine ASCT nach Erstlinientherapie in Frage kommen. Der pharmazeutische Unternehmer reduziert diese Patientenpopulation um den Anteil von 30 % der neu erkrankten erwachsenen Patienten mit Hodgkin Lymphom > 65 Jahre, da diese laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers nicht für eine ASCT in Frage kommen und deswegen vom Anwendungsgebiet von Nivolumab nicht umfasst sind. Es ergeben sich somit 205 bis 216 erwachsene Patienten mit cHL, die eine ASCT erhalten haben. Allerdings führt die Bestimmung der Patienten, die für eine ASCT infrage kommen, allein über die Altersgrenze von 65 Jahren, zu Unsicherheit, da laut aktuell gültiger Leitlinien (AWMF) auch entsprechend ältere Patienten mit gutem körperlichen Zustand und ohne Begleiterkrankungen für eine ASCT

infrage kommen können. Umgekehrt können jüngere Patienten nicht für eine ASCT infrage kommen, da neben dem Alter noch andere Faktoren einen Einfluss auf die Eignung für eine ASCT haben.

Insgesamt ergibt sich aus beiden Rechenwegen eine Spanne von 150 bis 216 Patienten mit cHL, die eine ASCT erhalten haben.

Der pharmazeutische Unternehmer setzt einen Anteil von 52 % bis 57 % an, um die Patienten zu bestimmen, die nach ASCT aufgrund einer Progression eine weitere Therapie, z. B. mit Brentuximab Vedotin benötigen (AETHERA-Studie). Daraus ergeben sich 78 bis 123 erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem cHL nach ASCT. Entsprechend der progressionsfreien Überlebensrate von Brentuximab Vedotin von 14 % bis 44 % nach 24 Monaten (Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin 2012), setzt der pharmazeutische Unternehmer den Anteil von 56 bis 86 % an für die Patienten, die im Anschluss an eine ASCT und Behandlung mit Brentuximab Vedotin eine Progression erleiden oder bei denen die Behandlung mit Brentuximab Vedotin aufgrund fehlenden Ansprechens abgebrochen werden muss. Die Patientenanteile, die aufgrund einer Progression nach einer ASCT beziehungsweise nach anschließender Behandlung mit Brentuximab Vedotin eine weitere Therapie benötigen, sind unsicher, weil der pharmazeutische Unternehmer zu deren Bestimmung die progressionsfreien Überlebensraten nach der ersten ASCT bzw. nach 2 Jahre nach Behandlungsbeginn mit Brentuximab Vedotin heranzieht, die auch Patienten einschließen, die im Beobachtungszeitraum versterben. Dadurch kann es zu einer Überschätzung der entsprechenden Anteile kommen.

Es ergibt sich eine Anzahl von 44 bis 106 Patienten in der Zielpopulation. Unter Berücksichtigung eines Anteils der GKV von 86,5 % geht der pharmazeutische Unternehmer von einer Anzahl von 38 bis 92 GKV-Patienten in der Zielpopulation aus.

Insgesamt sind die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in der Größenordnung plausibel, jedoch mit Unsicherheit behaftet.

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 Opdivo® (Wirkstoff: Nivolumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. April 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Mai 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. 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. Nivolumab kann in der patientenindividuellen Abwägung in Einzelfällen eine relevante Therapieoption sein. Dieser Aspekt ist auch noch einmal deutlich aus den Stellungnahmen medizinischer Sachverständiger im vorliegenden Verfahren hervorgegangen. 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.

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				
Nivolumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26	1	26
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					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Nivolumab	3 mg/kg KG	228,9 mg	1 x 40 mg 2 x 100 mg	26	26 Dfl. mit 40 mg 52 Dfl. mit 100 mg
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		
Nivolumab	534,88 € 40 mg, 1 Durchstechflasche	504,10 € [1,77 € ² ; 29,01 € ³]
	1 320,73 € 100 mg, 1 Durchstechflasche	1 246,44 € [1,77 € ² ; 72,52 € ³]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien	Patientenindividuell unterschiedlich	

Stand Lauer-Tabax: 15. Mai 2017

² Rabatt nach § 130 SGB V.

³ Rabatt nach § 130a SGB V.

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. regelmäßige Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen 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 Apothekenverkaufspreis 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 19. Februar 2016, eingegangen am 22. Februar 2016, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. April 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 18. April 2016 statt.

Am 16. Dezember 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 Satz 2 Verfo, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Nivolumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 19. Dezember 2016 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 Nivolumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. März 2017 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. April 2017 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. April 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Mai 2017 statt.

Mit Schreiben vom 11. Mai 2017 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 24. Mai 2017 übermittelt.

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 6. Juni 2017 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Juni 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. April 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs-therapie
AG § 35a	2. Mai 2017	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Mai 2017	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	16. Mai 2017 30. Mai 2017	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Juni 2017	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Juni 2017	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Juni 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



**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)**

Vom 15. Juni 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Juni 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 20. April 2017 (BAnz AT 28.06.2017 B1), wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Nivolumab gemäß dem Beschluss vom 15. Dezember 2016 [BAnz AT 11.01.2017 B4] nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Nivolumab

Beschluss vom: 15. Juni 2017

In Kraft getreten am: 15. Juni 2017

BAnz AT 17.07.2017 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21.11.2016):

OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin indiziert.

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.

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

ca. 40 – 90 Patienten

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 Opdivo® (Wirkstoff: Nivolumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. April 2017):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR - Product Information/human/003985/WC500189765.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf)

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

Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab	77.921,48 €
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: 15.05.2017)

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
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26	1.846 €

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. Juni 2017 in Kraft.

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

Berlin, den 15. Juni 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung des Beschlusses 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)
Nivolumab
(neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom)**

Vom 15. Juni 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Juni 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 20. April 2017 (BAnz AT 28.06.2017 B1), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Nivolumab gemäß dem Beschluss vom 15. Dezember 2016 (BAnz AT 11.01.2017 B4) nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Nivolumab

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. November 2016):

OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin indiziert.

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. 40 bis 90 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 Opdivo[®] (Wirkstoff: Nivolumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. April 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf

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

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



4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab	77 921,48 €
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: 15. Mai 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
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26	1 846 €

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. Juni 2017 in Kraft.

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

Berlin, den 15. Juni 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 16. Dezember 2016 ein Dossier zum Wirkstoff Nivolumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 3. April 2017 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 24. Mai 2017 übermittelt.

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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 Patienten-gruppen"

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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom) - Gemeinsamer Bundesausschuss **Beschluss 4**
Sie sind hier:

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



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

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

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Nivolumab
- **Handelsname:** Opdivo
- **Therapeutisches Gebiet:** Hodgkin-Lymphom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.01.2017
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.04.2017
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 24.04.2017
- **Beschlussfassung:** Mitte Juni 2017
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2017-01-01-D-267)

- [Modul 1F \(765,0 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1762/2016-12-16_Modul1F_Nivolumab.pdf)
- [Modul 2F \(724,3 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1763/2016-12-16_Modul2F_Nivolumab.pdf)

- [Modul 3F \(1,8 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1764/2016-12-16_Modul%203F_Nivolumab.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1764/2016-12-16_Modul%203F_Nivolumab.pdf)
- [Modul 4F \(7,9 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1765/2016-12-16_Modul4F_Nivolumab.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1765/2016-12-16_Modul4F_Nivolumab.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(702,3 kB, PDF\)](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1767/2017-01-01_Informationen-zVT_Nivolumab-2017-01-01-D-267.pdf) (https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1767/2017-01-01_Informationen-zVT_Nivolumab-2017-01-01-D-267.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Nivolumab (OPDIVO®)

OPDIVO ist zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin indiziert.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom (HL) nach einer autologen Stammzell-transplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin ist:

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

Stand der Information: April 2016

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 03.04.2017 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(312,2 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1766/2017-01-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab-2017-01-01-D-267.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1766/2017-01-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab-2017-01-01-D-267.pdf)

- [Modul 3F \(1,8 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1764/2016-12-16_Modul%203F_Nivolumab.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1764/2016-12-16_Modul%203F_Nivolumab.pdf)
- [Modul 4F \(7,9 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1765/2016-12-16_Modul4F_Nivolumab.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1765/2016-12-16_Modul4F_Nivolumab.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(702,3 kB, PDF\)](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1767/2017-01-01_Informationen-zVT_Nivolumab-2017-01-01-D-267.pdf) (https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1767/2017-01-01_Informationen-zVT_Nivolumab-2017-01-01-D-267.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Nivolumab (OPDIVO®)

OPDIVO ist zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin indiziert.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom (HL) nach einer autologen Stammzell-transplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin ist:

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

Stand der Information: April 2016

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 03.04.2017 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(312,2 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1766/2017-01-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab-2017-01-01-D-267.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1766/2017-01-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab-2017-01-01-D-267.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 24.04.2017
- Mündliche Anhörung: 09.05.2017
Bitte melden Sie sich bis zum 02.05.2017 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/) (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)
(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

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 **24.04.2017** 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-%20Nivolumab%20-%202017-01-01-D-267) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Nivolumab - 2017-01-01-D-267*). 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 09.05.2017 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.05.2017 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom) - Gemeinsamer Bundesausschuss Seite 4 von 4
Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Juni 2017). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 15.07.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/179/)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/179/>)
- [Verfahren vom 15.08.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/186/)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/186/>)
- [Verfahren vom 01.05.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/231/)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/231/>)
- [Verfahren vom 01.05.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/232/)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/232/>)
- [Verfahren vom 15.06.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/240/)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/240/>)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 09.05.2017 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Nivolumab (Hodgkin-Lymphom)**

Stand: 03.05.2017

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
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	24.04.2017
Takeda GmbH	20.04.2017
MSD SHARP & DOHME GMBH	21.04.2017
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	24.04.2017
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	24.04.2017

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
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Neugebauer, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Kupas, Fr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Schreiner, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Plesnila-Frank, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Takeda GmbH						
Rancea, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hahn, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
MSD SHARP & DOHME GMBH						
Kaskel, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Auracher, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)						
Borchmann, Hr. Prof. Dr. med.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Wörmann, Hr. Prof. Dr. med	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Werner, Hr. Dr.	Ja	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 Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	24.04.2017
Stellungnahme zu	Nivolumab (Opdivo®) (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom; 2017-01-01-D-267)
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS)

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation
BMS	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
BV	Brentuximab Vedotin
cHL	Klassisches Hodgkin-Lymphom
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DRST	Deutsches Register für Stammzelltransplantationen
EMA	European Medicines Agency
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HL	Hodgkin-Lymphom
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
SoC	Standard of Care (Standardtherapie)
SCT oder SZT	Stem Cell Transplantation (Stammzelltransplantation)
VAS	Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
ZVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BMS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Seit dem 21. November 2016 ist 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 (1, 2). Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung erfolgte am 03.04.2017 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Da Opdivo® bereits in mehreren Indikationen zugelassen ist, liegt trotz der sehr kleinen Patientenzahlen im cHL kein Orphan Drug Status vor. Es handelt sich demnach nicht um ein Verfahren nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO der Bewertung eines seltenen Leidens (Orphan Drug), so dass eine vollständige Dossierbewertung durch das IQWiG erfolgte.</p> <p>Bristol-Myers Squibb möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung des IQWiG Stellung zu nehmen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Zusammenfassung:</p> <p>Im Folgenden wird unter „spezifischen Aspekten“ auf nachstehende Punkte der Dossierbewertung im Detail eingegangen:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Daten zur Nutzenbewertung: Gültigkeit der vorliegenden Evidenz und neuer Datenschnitt <p>1.1 Ableitung Zusatznutzen bei Fragestellung 1</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: BMS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">1.2 Ableitung Zusatznutzen bei Fragestellung 21.3 Anwendbarkeit der Studien CA209-205 und -039 und Cheah 20162) Stellungnahme zur Kritik an der Literatursuche und Evidenzlage<ul style="list-style-type: none">2.1 Literatursuche2.2 Evidenzlage3) Erläuterung der Ableitung der Patientenzahlen4) Aktualisierung der Therapiekosten	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Zusammenfassung S. 4 ff., S. 7 ff.	<p>1) Daten zur Nutzenbewertung: Gültigkeit der vorliegenden Evidenz und neuer Datenschnitt</p> <p><i>Anmerkung:</i></p> <p>1.1 Ableitung eines Zusatznutzens zu Fragestellung 1 (Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation infrage kommen)</p> <p>Der Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich für Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen, wurde vom IQWiG als nicht belegt eingestuft; BMS schätzt in der zugelassenen, mehrfach vorthera-pierten Therapiesituation den Zusatznutzen jedoch als nicht quantifizierbar ein. Dies basiert auf der Übertragung der Ergebnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit aus den Studien CA209-205 und CA209-039, da keine passenden Daten zur Stammzelltransplantation (allogene SZT bzw. ASCT) identifiziert werden konnten. Es wurden auch vom IQWiG keine Studien identifiziert, die für die Nutzenbewertung geeignet wären ((3), S. 18 ff.).</p> <p>Nivolumab zeigte in den beiden Studien CA209-205 und CA209-039 bei den Patienten im Anwendungsgebiet positive Effekte bei patientenrelevanten Endpunkten (Überleben, Ansprechen, Morbidität, Lebensqualität). Unter Nivolumab traten unerwünschte Ereignisse insgesamt mit einer auch im</p>	<p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt gefasst: 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 Stammzell-transplantation) <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 kommen“ und „Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen“.</p>

Stellungnehmer: BMS

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>Vergleich zu anderen Indikationen erwarteten Häufigkeit auf. Die Verträglichkeit von Nivolumab ist in vielen Studien über unterschiedliche Indikationen hinweg untersucht, und die Ärzte sind vertraut mit der Diagnose und Behandlung der Nebenwirkungen. Die große Anzahl behandelter Nivolumab-Patienten in Studien und seit 2015 auch in der täglichen medizinischen Versorgung erlaubt das Detektieren sogar von sehr seltenen Nebenwirkungen, so dass die Sicherheit von Nivolumab auch in der Konstellation mit einarmigen Studien bewertet werden kann.</p> <p>Auch wenn ein Vergleich von Nivolumab im cHL mit einer weiteren ASCT oder der allogenen SZT nicht möglich ist, so ist doch bekannt, dass die transplantationsassoziierte Mortalität in den ersten 100 Tagen nach einer zweiten ASCT oder einer allogenen SZT rund 15% beträgt (4),(5). In der bisher größten Analyse zur allogenen Transplantation bei Hodgkin-Lymphom der European Bone Marrow Transplantation Working Party zeigte sich eine transplantationsassoziierte Mortalität im ersten Jahr von 23-46% und ein progressionsfreies Überleben im ersten Jahr von nur rund 30% (6). Die aktuellen NCCN Leitlinien sprechen von „>50%“ transplantationsassoziiertes Mortalität (7). Dem steht ein 1-Jahres-Überleben von 92,1% (95%-Konfidenzintervall [87,3; 95,2]) unter Nivolumab gegenüber (8). Basierend hierauf und aufgrund weiterer positiver Effekte bei patientenrelevanten Endpunkten (z.B. Morbidität) sowie des sehr gut bekannten Verträglichkeits-</p>	<p>Unter Würdigung der von klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren vorgetragene Argumente und Einblicke in die Versorgungsrealität wird von dieser Unterteilung im vorliegenden Beschluss 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.</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. Demzufolge 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 zugrunde</p>

Stellungnehmer: BMS

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>profils von Nivolumab erfolgte eine Übertragung der Vorteile von Nivolumab auf die Patienten, die noch für eine SZT geeignet waren. Dies erlaubte, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen im Dossier abzuleiten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Berücksichtigung der Sondersituation zur eingeschränkten Datenlage für Fragestellung 1 (Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation infrage kommen) nach mehreren Vortherapien und somit Anerkennung eines Zusatznutzens.</p> <p><i>1.2 Neuer Datenschnitt Dez 2016 für Nivolumab in der Studie CA209-205 und Vergleich mit Cheah 2016 (Fragestellung 2: Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation infrage kommen):</i></p>	<p>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 Nivolumab bleibt hiervon unberührt.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Der Vergleich einzelner Arme aus den beschriebenen Studien ist aus den im Folgenden beschriebenen Gründen nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p> <p><u>Eignung der Patientenpopulation der Studie Cheah 2016</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer weist nicht nach, dass die Population der Studie Cheah 2016 geeignet ist, um Aussagen zum Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p> <p>Es ist unklar, wie viele der Patienten die erforderliche Vorbehandlung (ASCT gefolgt von einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin) erhielten. Des Weiteren ist der Publikation Cheah 2016 zu entnehmen, dass ein relevanter Teil der Patienten mit im Anwendungsgebiet nicht zugelassenen Wirkstoffen behandelt wurde.</p>

Stellungnehmer: BMS

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 Nachweis eines Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zu einer Therapie nach Maßgabe des Arztes (Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation infrage kommen) erfolgte im Dossier aufgrund eines deutlichen Überlebensvorteils mit HR von 0,25 (95%-KI: [0,14; 0,46]). Das IQWiG sieht diese Effektgröße als nicht groß genug an, um sie als dramatischen Effekt mit relativem Risiko >10 zu akzeptieren ((3), S. 11). In den derzeit noch gültigen Methoden 4.2 des IQWiG steht hierzu: „Diese Größenordnung dient dem Institut als Orientierung und bedeutet keine starre Grenze. Glasziou et al. [214] haben ihrer Empfehlung Ergebnisse von Simulationsstudien zugrunde gelegt, wonach ein beobachtetes relatives Risiko von 5 bis 10 nicht mehr plausibel allein durch Störgrößeneinflüsse erklärt werden könne.“ (9) Demnach ist die Effektgröße der beobachteten HR von 0,25 durchaus mit einem dramatischen Effekt vereinbar, zumal sich dieser Effekt in dem Endpunkt „Mortalität“ zeigt.</p> <p>Die beiden einarmigen Studien CA209-205 sowie CA209-039 als zulassungsrelevante Studien von Nivolumab wurden im Dossier dargestellt und zum Nachweis des Zusatznutzens für Fragestellung 2, Patienten die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation infrage kommen, herangezogen. Die Studie CA209-205 besteht aus mehreren Kohorten:</p>	<p>Die Vergleichbarkeit der Cheah-Studie 2016 mit den Nivolumab-Studien ist weiter dadurch eingeschränkt, dass die Patienten in der Cheah-Studie 2016 ca. 5 bis 6 Jahre jünger sind als die Patienten in den Nivolumab-Studien und dass ein relativ großer Patientenanteil in der Cheah Studie 2016 mit experimentellen Therapien behandelt wurde, die schwierig zu quantifizieren sind.</p> <p><u>Kein Nachweis der Ähnlichkeit der Studienpopulationen</u></p> <p>Da der pharmazeutische Unternehmer weder zu den Nivolumab-Studien noch zur Studie Cheah 2016 Daten für die jeweils interessierende Teilpopulation (Patienten, die nach einer ASCT und anschließenden Behandlung mit Brentuximab Vedotin refraktär waren oder ein Rezidiv aufwiesen) vorlegt, weist er nicht nach, dass die interessierenden Teilpopulationen dieser Studien ausreichend ähnlich sind.</p> <p><u>Endpunkte und Effekte</u></p> <p>Des Weiteren liegen nicht für alle patientenrelevanten Endpunkte Auswertungen zum Vergleich von Nivolumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Außerdem liegen die Effekte nicht in einer Größenordnung, dass sie nicht auch allein durch die Einwirkung von verzerrenden Faktoren erklärbar sein könnten.</p> <p><u>Gesamtbewertung / Fazit</u></p>

Stellungnehmer: BMS

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)
	<ul style="list-style-type: none">• In der Kohorte B haben die Patienten nach einer nicht erfolgreichen ASCT eine Salvage-Therapie mit Brentuximab Vedotin erhalten.• In der Kohorte C war eine Therapie mit Brentuximab Vedotin vor/nach ASCT möglich. <p>Um eine möglichst homogene Patientenpopulation für Nivolumab im historischen Vergleich zu erreichen, wurden primär im Dossier die 153 Patienten aus Kohorte B und C der Studie CA209-205 sowie aus der Phase-I-Studie CA209-039 gepoolt, die zuerst eine ASCT und nachfolgend Brentuximab Vedotin erhalten hatten. Die komplette Kohorte C wurde im Dossier zusätzlich mit dargestellt. Das zugelassene Anwendungsgebiet von Nivolumab „zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin“ (1, 2) kann, wie im Dossier dargestellt, auch Patienten beinhalten, die zuerst Brentuximab Vedotin und danach eine ASCT erhalten haben.</p> <p>Für Nivolumab liegen nun aktuellere Daten der Studie CA209-205 für den Datenschnitt Dezember 2016 vor. Diese werden mit dieser Stellungnahme gepoolt für die Kohorte B und die gesamte Kohorte C der Studie CA209-205 und den Patienten im Anwendungsgebiet der Studie CA209-039</p>	Da insgesamt keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab vorliegen, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Stellungnehmer: BMS

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>(N=195) für alle eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte eingereicht (8).</p> <p>Die nun eingereichten Haupt- und Sensitivitätsanalysen, die den aktuellen Datenschnitt berücksichtigen, bestätigen die im Dossier abgeleiteten Schlussfolgerungen zu den patientenrelevanten Endpunkten.</p> <p><i>Gesamtüberleben:</i></p> <p>Für das Gesamtüberleben ergibt sich für die Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation infrage kommen, im Vergleich zur Therapie nach Maßgabe des Arztes auch für den neuen Datenschnitt zu Nivolumab ein deutlicher Überlebensvorteil bei stabiler bis verbesserter Lebensqualität. Es ergibt sich folgende Kaplan-Meier-Darstellung für das Gesamtüberleben der gepoolten Kohorte B und C der Studie CA209-205 und der Patienten im Anwendungsgebiet der Studie CA209-039 im Vergleich zu Cheah 2016 (10). Basierend auf den Kommentaren des IQWiG (siehe Punkt 1.3 dieser Stellungnahme) wurden aus Cheah 2016 für den aktualisierten Vergleich nur die Patienten mit einer dokumentierten Folgetherapie (N=79) eingeschlossen:</p>	

Stellungnehmer: BMS

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)
-----------------	--	---

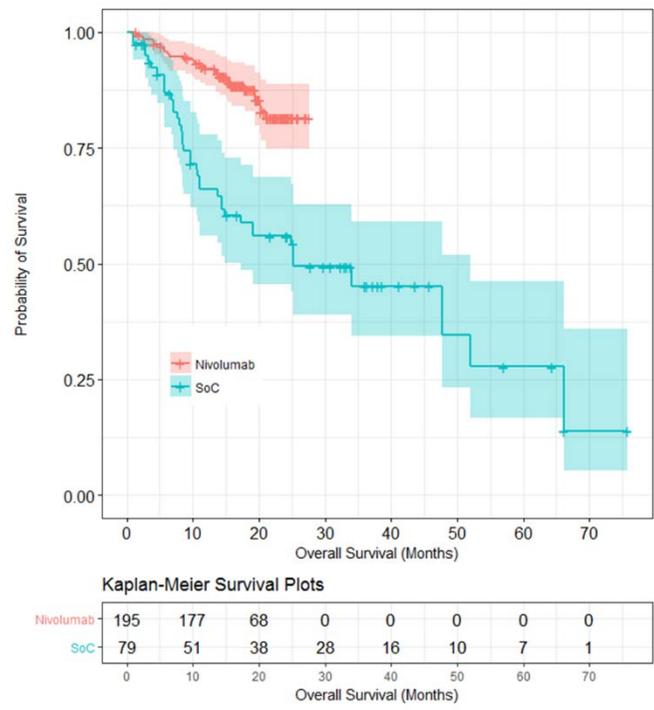


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens (OS): Nivolumab gepoolt CA209-205 (Kohorte B; N=80 und Kohorte C; N=100; Datenschnitt Dezember 2016) sowie CA209-039 (Patienten im Anwendungsgebiet N=15; Datenschnitt August 2015) versus Cheah 2016 („SoC“, N=79 Patienten mit dokumentierter Folgetherapie)

Stellungnehmer: BMS

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>Es zeigt sich auch bei dem aktualisierten historischen Vergleich ein signifikanter Unterschied mit $p < 0,001$. Mittels Cox-Regression für proportionale Hazards ergibt sich ein Hazard Ratio von 0,27 mit einem 95%-Konfidenzintervall von [0,17; 0,44]. Die 12-Monats-Überlebensrate für Nivolumab beträgt 92,1% mit einem 95%-Konfidenzintervall von [87,3; 95,2]. Diese Ergebnisse sind sehr stabil und bestätigen auch mit längerer Nachbeobachtungszeit den im Dossier gezeigten deutlichen Überlebensvorteil von Nivolumab.</p> <p>Auch die Sensitivitätsanalyse nur jener Patienten mit ASCT gefolgt von einer Therapie mit Brentuximab Vedotin bei Nivolumab (N=153) und bei Cheah 2016 (N=66) bestätigt dieses Ergebnis (siehe Diskussion unter Punkt 1.3. dieser Stellungnahme, (8)).</p> <p><i>Lebensqualität:</i></p> <p>Dieser Zusatznutzen beim Gesamtüberleben wird gestützt durch die Ergebnisse bei der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität. So zeigen sich im Zeitverlauf mit Nivolumab teilweise signifikante Verbesserungen zum Ausgangswert bei Studienbeginn (siehe Dossier und (2, 8). Vor dem Hintergrund mehrerer Vortherapien (Median:</p>	

Stellungnehmer: BMS

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 Vortherapien) sowie einer progredienten Erkrankung profitieren Patienten damit auch hinsichtlich der Lebensqualität, wenngleich sich aufgrund der Einarmigkeit der Studie der Zusatznutzen nicht aus vergleichender Information ableiten lässt. Exemplarisch zeigt die visuelle Analogskala des EQ-5D mit Datenschnitt Dezember 2016 eine insgesamt stabile Lebensqualität mit teilweise signifikanter Verbesserung gegenüber Baseline:</p>	

Stellungnehmer: BMS

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>Abbildung 2: EQ-5D: Veränderung im VAS-Score. Nivolumab gepoolt CA209-205 (Kohorte B; N=80 und Kohorte C; N=100; Datenschnitt Dezember 2016) sowie CA209-039 (Patienten im Anwendungsgebiet N=15; Datenschnitt August 2015)</p> <p><i>Verträglichkeit:</i></p> <p>Das Verträglichkeitsprofil von Nivolumab wurde im Detail auch in der Indikation cHL erfasst und dargestellt (siehe auch Datenschnitt Dezember 2016 (8)). Es ist in verschiedenen Studien und Indikationen bereits sehr gut untersucht und bekannt. Nivolumab zeigt in den RCTs bisher zugelassener Indikationen eine gegenüber den Vergleichstherapien verbesserte Verträglichkeit. Unter Nivolumab traten auch in den Studien zum Hodgkin-Lymphom unerwünschte Ereignisse insgesamt mit einer auch im Vergleich zu anderen Indikationen erwarteten Häufigkeit auf. Im Assessment Report der EMA heißt es als Schlussfolgerung zur klinischen Sicherheit: „The overall safety of nivolumab monotherapy in cHL appears to be consistent with the safety in approved indications.“ (2)</p> <p>Vor dem Hintergrund überwiegend junger Patienten und mehrfachen Vortherapien kommt der Verträglichkeit eine besondere Bedeutung zu.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Stellungnehmer: BMS

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>Für Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation infrage kommen (Fragestellung 2), sind die dargestellten Studiendaten geeignet, um einen Zusatznutzen abzuleiten. Aktualisierte Daten sowie Sensitivitätsanalysen von Nivolumab (Datenschnitt Dezember 2016) sind als Anhang dieser Stellungnahme beigefügt und bestätigen im Vergleich zu einer Therapie nach Maßgabe des Arztes den deutlichen Überlebensvorteil. Die Verbesserung des Endpunktes Überleben ist relevant, auch unter der Annahme, dass eine hohe Verzerrung aufgrund des historischen Vergleichs vorliegt. Diese Ergebnisse werden unterstützt durch die insgesamt stabile bis verbesserte Lebensqualität und das sehr gut bekannte Verträglichkeitsprofil von Nivolumab.</p> <p><i>1.3 Ableitung eines Zusatznutzens zu Fragestellung 2 (Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation infrage kommen): Anwendbarkeit der Studien CA209-205 und CA209-039 zu Nivolumab und von Cheah 2016</i></p> <p>Das IQWiG hat den historischen Vergleich als vorgelegte Evidenz im Detail geprüft und bewertet. Dies wird von BMS begrüßt. Die geäußerten Kritikpunkte werden im Folgenden aufgegriffen.</p>	

Stellungnehmer: BMS

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>Wesentlicher Kritikpunkt des IQWiG an der Eignung der Studien CA209-205 sowie CA209-039 mit Nivolumab für die Fragestellung 2 (Patienten, die nicht für eine weitere SZT infrage kommen) ist, dass die Eignung der Patienten für weitere SZT nicht zu den Ein- bzw. Ausschlusskriterien der Studien gehörten ((3), S. 9). Für die eingeschlossene Patientenpopulation nach ASCT und Brentuximab Vedotin ist zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses für eine Behandlung mit Nivolumab auch ohne formale Definition als Einschlusskriterium überwiegend (d.h. >80%) von der Nicht-Eignung für eine SZT auszugehen: Die Patienten der Studien CA209-205 und CA209-039 hatten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses als explizites Einschlusskriterium eine aktive Erkrankung (siehe Einschlusskriterien, zusammengefasst im Dossier Modul 4 Anhang 4-E). Zudem bestanden mehrfache Vortherapien (CA209-205 Kohorte B: Median 4, Min-Max 3-15 Vortherapien, Kohorte C Median 4, Min-Max 2-9 Vortherapien, siehe Tabelle 5.3.1.2-1 im CSR und CA209-039 Median 5, Min-Max 2-15 Vortherapien, siehe Tabelle S.3.8 im CSR). Eine Stammzelltransplantation ist jedoch nur für Patienten mit ausreichendem Ansprechen möglich: „Eine wichtige Voraussetzung ist eine sehr gute (idealerweise komplette) Remission vor Beginn der Konditionierung.“ (11) Somit waren die eingeschlossenen Patienten zu diesem Zeitpunkt nicht für eine weitere SZT geeignet. Die Studienpopulation der beiden Studien mit Nivolumab CA209-205 und CA209-039 ist somit zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses als nicht geeignet für eine weitere SZT anzusehen.</p>	

Stellungnehmer: BMS

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>Das IQWiG schätzt auch die Daten der Studie Cheah 2016 (10) als nicht für die Fragestellung geeignet ein, da nicht ausreichend viele Patienten eine ASCT und Brentuximab Vedotin vor einer Therapie nach Maßgabe des Arztes erhalten hätten: n=71 Patienten hätten eine ASCT vor Brentuximab Vedotin erhalten ((3), S. 10). BMS hat deshalb die Autoren der Studie kontaktiert und auf Nachfrage OS-Ergebnisse für zusätzliche Subgruppen erhalten. Auf Grundlage dieser Daten wurden neue Analysen von BMS durchgeführt. Zum einen wurde der historische Vergleich mit dem neuen Datenschnitt von Nivolumab sowie OS-Daten aus Cheah, die auf n=79 Patienten mit dokumentierter Folgetherapie beruhen, aktualisiert (siehe Punkt 1.2 dieser Stellungnahme). Von diesen n=79 Patienten erhielten n=66 Patienten zuerst eine ASCT und anschließend eine Therapie mit Brentuximab Vedotin. In einer Sensitivitätsanalyse nur dieser Patientenpopulation aus der Studie von Cheah 2016, d.h. Patienten, die zunächst eine ASCT und dann eine Therapie mit Brentuximab Vedotin erhielten, und den entsprechenden Patienten aus den Nivolumab-Studien zum aktualisierten Datenschnitt zeigte sich, dass die Ergebnisse für das OS als auch für das HR im historischen Vergleich konsistent sind (HR= 0,31; 95%-KI: [0,18; 0,54]) (siehe Abbildung 2 im Anhang (8)). Somit hat die Verzerrung bei Betrachten der gesamten Population mit dokumentierter Folgetherapie in der Cheah-Publikation keinen Einfluss auf den historischen Vergleich. Die Population in</p>	

Stellungnehmer: BMS

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>Cheah 2016 ist damit geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens versus Therapie nach Maßgabe des Arztes.</p> <p>Vom IQWiG wird weiterhin das Vorliegen von Folgetherapien „Stammzelltransplantation“ (allogen oder ASCT) nach einer Studien-Therapie verwendet ((3) S. 5 und S. 10), um zu beurteilen, ob die Patienten <u>zum Studieneinschluss</u>, d.h. vor einer Studien-Therapie, noch für eine SZT infrage kamen. Jedoch können Patienten, die zunächst nicht für eine Stammzelltransplantation geeignet waren, durch eine Therapie transplantabel werden ((12), S. 10). Eine erhaltene SZT als Folgetherapie erlaubt deshalb keinen Rückschluss auf die Eignung eines Patienten für eine SZT vor der jeweiligen Therapie, d.h. zu Studieneinschluss. Im Text der Arbeit von Cheah 2016 heißt es: “Following therapy on post-BV disease progression, 26 patients (all of whom achieved responses) underwent consolidative stem cell transplantation“ (10). Entsprechend konnten nach erfolgreicher Therapie nach Krankheitsprogression – die entsprechenden Therapien für 79 Patienten sind in Tabelle 3 der Publikation aufgelistet (10) – bei teilweiser (n=15) oder kompletter Remission (n=12) eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation durchgeführt werden. Dies lässt jedoch keinen Rückschluss auf die Eignung für eine weitere SZT bei Studieneinschluss zu, da die Patienten zu diesem Zeitpunkt aufgrund von Krankheitsprogression nach Brentuximab Vedotin nicht für eine weitere SZT infrage kamen.</p>	

Stellungnehmer: BMS

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>Hinsichtlich der weiterhin vom IQWiG bei Cheah 2016 (10) monierten 28% mit nicht zugelassenen Wirkstoffen behandelten Patienten ((3), S. 10) ist festzustellen, dass von der aktuellen DGHO-Leitlinie u.a. das häufig verwendete Gemcitabin als „off-label Use“ explizit in palliativer Indikation genannt wird ((11), S. 13). Die Problematik, dass relevante klinische Optionen nicht regulatorisch zugelassen („off-label“) sind, wurde entsprechend im Dossier angesprochen (siehe auch entsprechendes Zitat des IQWiG (3), S. 14). Dass gängige und empfohlene therapeutische Optionen einen „off-label“-Einsatz darstellen (z.B. Gemcitabin in Cheah 2016 bei 19% (15/79 Patienten)), stellt eine Behandlungsrealität gerade bei fehlenden therapeutischen Alternativen dar.</p> <p>Insgesamt bilden damit die Studienpopulationen sowohl der Studien mit Nivolumab CA209-205 und CA209-039 wie auch der Studie Cheah 2016 die Zielpopulation von Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach ASCT und Brentuximab Vedotin ab. Die Ähnlichkeit der Studienpopulationen hinsichtlich der Populationscharakteristika wurde im Dossier im Detail für die Patientenpopulationen nach ASCT und dann Brentuximab Vedotin in Tabelle 4-34 dargestellt. In der folgenden Tabelle wird die aktualisierte gepoolte Population von Nivolumab inklusive der gesamten Kohorte C der Studie CA209-205 dargestellt:</p>	

Stellungnehmer: BMS

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>Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulationen</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Populations- charakteristika</th> <th colspan="4">Nivolumab</th> <th>Therapie nach Maß- gabe des Arztes</th> </tr> <tr> <th>CA209-205 Kohorte B</th> <th>CA209-205 Kohorte C</th> <th>CA209- 039</th> <th>Nivolumab gepoolt (Ziel-popu- lation)</th> <th>Cheah 2016</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>80</td> <td>100</td> <td>15</td> <td>195</td> <td>97^(a)</td> </tr> <tr> <td>Alter [Jahre]</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Mittelwert</td> <td>38,7</td> <td>36,1</td> <td>38,6</td> <td>37,4</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td> Median</td> <td>37</td> <td>32,0</td> <td>40</td> <td>35</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td> Min; Max</td> <td>18; 72</td> <td>16;69</td> <td>24; 54</td> <td>18; 72</td> <td>18; 84</td> </tr> <tr> <td> Standard-ab- weichung</td> <td>13</td> <td>12,41</td> <td>10,08</td> <td>12,50</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>Geschlecht w/m (%)</td> <td>51 (63,8)/ 29 (36,3)</td> <td>56 (56,0)/ 44 (44,0)</td> <td>10 (66,7)/ 5 (33,3)</td> <td>117(60,0)/ 78 (40)</td> <td>46 (47,4)/ 51 (52,6)</td> </tr> <tr> <td>Vorherige Thera- pielinien</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Median vor- herige Linien</td> <td>4</td> <td>4</td> <td>5</td> <td>4</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td> vorherige ASCT</td> <td>80 (100)</td> <td>100 (100)</td> <td>15 (100,0)</td> <td>195 (100)</td> <td>71 (73,2)</td> </tr> </tbody> </table>	Populations- charakteristika	Nivolumab				Therapie nach Maß- gabe des Arztes	CA209-205 Kohorte B	CA209-205 Kohorte C	CA209- 039	Nivolumab gepoolt (Ziel-popu- lation)	Cheah 2016	N	80	100	15	195	97 ^(a)	Alter [Jahre]						Mittelwert	38,7	36,1	38,6	37,4	NA	Median	37	32,0	40	35	32	Min; Max	18; 72	16;69	24; 54	18; 72	18; 84	Standard-ab- weichung	13	12,41	10,08	12,50	NA	Geschlecht w/m (%)	51 (63,8)/ 29 (36,3)	56 (56,0)/ 44 (44,0)	10 (66,7)/ 5 (33,3)	117(60,0)/ 78 (40)	46 (47,4)/ 51 (52,6)	Vorherige Thera- pielinien						Median vor- herige Linien	4	4	5	4	3	vorherige ASCT	80 (100)	100 (100)	15 (100,0)	195 (100)	71 (73,2)	
Populations- charakteristika	Nivolumab				Therapie nach Maß- gabe des Arztes																																																																				
	CA209-205 Kohorte B	CA209-205 Kohorte C	CA209- 039	Nivolumab gepoolt (Ziel-popu- lation)	Cheah 2016																																																																				
N	80	100	15	195	97 ^(a)																																																																				
Alter [Jahre]																																																																									
Mittelwert	38,7	36,1	38,6	37,4	NA																																																																				
Median	37	32,0	40	35	32																																																																				
Min; Max	18; 72	16;69	24; 54	18; 72	18; 84																																																																				
Standard-ab- weichung	13	12,41	10,08	12,50	NA																																																																				
Geschlecht w/m (%)	51 (63,8)/ 29 (36,3)	56 (56,0)/ 44 (44,0)	10 (66,7)/ 5 (33,3)	117(60,0)/ 78 (40)	46 (47,4)/ 51 (52,6)																																																																				
Vorherige Thera- pielinien																																																																									
Median vor- herige Linien	4	4	5	4	3																																																																				
vorherige ASCT	80 (100)	100 (100)	15 (100,0)	195 (100)	71 (73,2)																																																																				

B-Symptomatik %	18 (22,5)	25 (25)	NA	43 (23,9) ^(b)	7 (7,2)
ECOG					
0	42 (52,5)	50 (50)	7 (46,7)	99 (50,7)	33 (40,7)
1	38 (47,5)	50 (50)	8 (53,3)	96(49,3)	44 (54,3)
Vorherige Radiotherapie					
ja	59 (73,8)	69 (69)	13 (86,7)	141 (72,3)	28 (28,9)
nein	21 (26,2)	31 (31)	2 (13,3)	54 (27,7)	69 (71,1)
Krankheitsstadium^(c)			NA ^(d)		
I	1 (1,3)	2 (2,0)		3 (1,7) ^(b)	2 (2,4)
II	11 (13,8) ^(a)	20 (20,0)		31 (17,2) ^(b)	25 (29,8)
III	14 (17,5) ^(a)	17 (17,0)		31 (17,2) ^(b)	18 (21,4)
IV	54 (67,5)	61 (61,0)		115 (63,9) ^(b)	39 (46,4)
unbekannt	0	0		0	
Ethnie [n (%)]					NA
weiß	71 (88,8)	86 (86,0)	12 (80,0)	169 (86,7)	
schwarz/afro-amerikanisch	4 (5,0)	6 (6,0)	2 (13,2)	12 (6,2)	
asiatisch	1 (1,3)	5 (5,0)	0	6 (3,1)	
amerik. Indianer/Alaska	0	2 (2,0)	0	2 (1,0)	
Hawaiianer/Pazifik-insulaner	0	0	0	0	
andere	4 (5,0)	1 (1,0)	1 (6,7)	6 (3,1)	
Region [n (%)]					
USA / Kanada	47 (58,8)	42 (42)	15 (100)	104 (53,3)	97 (100)
Europa	33 (41,3)	58 (58)	0	91 (46,7)	0
Rest der Welt	0	0	0	0	0
(a) Die Anzahl der Patienten, für die jeweils Daten vorliegen, ist teilweise abweichend.					
(b) Werte nur für Studie CA209-205 vorliegend (N=180)					

Stellungnehmer: BMS

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>(c) zu Studienbeginn (d) Werte lagen nur zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und nicht zu Studienbeginn vor. CA209-205 (Kohorte B; N=80 und Kohorte C; N =100) mit Datenschnitt Dezember 2016 NA = nicht angegeben</p> <p>Alle Studien wurden mit europäischen bzw. US-amerikanischen Populationen unter der Maßgabe europäischer bzw. US-amerikanischer Leitlinien durchgeführt. Daher ist von einer vollumfänglichen Übertragbarkeit auf die deutsche Versorgungssituation auszugehen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Anerkennung der Anwendbarkeit und hinreichenden Ähnlichkeit der Populationen der Studien CA209-205 und CA209-039 zu Nivolumab und von Cheah 2016 zur Beantwortung der Frage nach dem Zusatznutzen in Fragestellung 2 für Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation infrage kommen.</p>	

<p>IQWiG S. 16 bis 19; 21</p>	<p>2) Stellungnahme zur Literatursuche und Evidenzlage</p> <p><i>Anmerkung:</i></p> <p>2.1 Literatursuche</p> <p>Das IQWiG macht in seiner Dossierbewertung Anmerkungen zur Suchstrategie. Die Literatursuche im vorliegenden Dossier orientierte sich an der Suchstrategie des IQWiG zur Stammzelltransplantation (13), schloss jedoch das Anwendungsgebiet von Nivolumab nach ASCT und Brentuximab Vedotin bewusst in die Suchstrategie ein, da Nivolumab zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin zugelassen ist (1, 2).</p> <p>Zudem wurden vom IQWiG keine weiteren Studien identifiziert, die für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet wären. Die potentiell geeigneten Studien Chen 2012, Chen 2014 und Perrot 2016 wurden im Dossier übereinstimmend mit der Bewertung des IQWiG aufgrund der unterschiedlichen Population ausgeschlossen ((3), S. 19).</p> <p>Eine vom IQWiG über Studienregister identifizierte japanische Studie mit Nivolumab (JapicCTI-142755; (3), S. 18) wurde auch im Dossier in der bibliographischen Recherche identifiziert und im Anschluss ausgeschlossen: Für die in der Studie untersuchten insgesamt 17 Patienten liegt nur ein Konferenzabstrakt vor (14). Die Studie wird von Ono Pharmaceuticals und nicht von BMS durchgeführt. Somit besteht keine ausreichende Datenbasis für einen Einschluss dieser Studie. Das IQWiG schreibt hierzu selbst: „Es ist unklar, ob die in die Studie eingeschlossenen Patienten die Zulassungskriterien erfüllen“ ((3), S. 18).</p> <p>2.2 Evidenzlage</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
---	---	---

Fragestellung 1 (Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation infrage kommen):

Die geringe Anzahl an Studiendaten in der Therapiesituation nach ASCT und Brentuximab Vedotin ist hervorzuheben und durch die geringe Zahl von Patienten in der Indikation bedingt. So konnte trotz Berücksichtigung von Evidenzstufen jenseits von RCT keine geeignete Evidenz zur allogenen und erneuten autologen Stammzelltransplantation (ASCT) identifiziert werden. Während eine erste autologe Stammzelltransplantation eine etablierte Therapieoption mit guter Datenlage ist, erfolgt eine erneute ASCT nur bei Patienten, bei denen eine erste ASCT zu einer ausreichend langen Remission - d.h. >12 Monate - geführt hat (11). Für eine allogene SZT – nach vorangegangener ASCT und Brentuximab Vedotin Therapie – kommen ebenfalls nur wenige Patienten in Betracht. Auch hier konnten keine geeigneten Studiendaten für Patienten nach ASCT und Brentuximab Vedotin identifiziert werden. Bereits für die allogene Stammzelltransplantation an sich besteht nur eine sehr eingeschränkte Evidenzlage (13). Eine hohe transplantationsassoziierte Mortalität und Morbidität der ASCT und der allogenen SZT ist bekannt (5-7). Basierend hierauf und der Übertragung der nachgewiesenen positiven Effekte bei der Wirksamkeit sowie der guten Verträglichkeit von Nivolumab erfolgte für Nivolumab im Dossier die Ableitung eines Anhaltspunkts für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Fragestellung 2 (Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation infrage kommen):

Das IQWiG schreibt in seiner Dossierbewertung, dass die vorgelegte Evidenz nicht die bestmögliche sei, und begründet, dass in einer potentiellen RCT nur zwei Gruppen gebildet werden müssten: „Der pU selbst zieht im Übrigen eine Studie mit einer individualisierten Therapie (Cheah 2016) zur Bewertung heran.“ ((3), S. 21) Hierzu ist anzumerken, dass auch BMS im

	<p>Dossier festgestellt hat, dass nach mehreren Vortherapien und hochindividualisierter Therapie theoretisch RCT möglich sind. Praktisch zeigt aber gerade die zitierte Arbeit aus einem großen amerikanischen Therapiezentrum, dass hier 97 Patienten über einen Zeitraum von knapp 8 Jahren gesammelt wurden. Diese bilden die individualisierte Therapie nach Maßgabe des Arztes ab, wobei die naturgemäß bestehende Inhomogenität der Population und off-label Therapien für das IQWiG Gründe sind, um die Anwendbarkeit der Studie für die Nutzenbewertung in Frage zu stellen ((3), S. 10).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Berücksichtigung der Sondersituation zur eingeschränkten Datenlage für Fragestellung 1 (Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation infrage kommen) nach mehreren Vortherapien.</p> <p>Berücksichtigung der identifizierten Evidenz (Fragestellung 2: Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation infrage kommen; Therapie nach Maßgabe des Arztes) als bestverfügbare Evidenz zum Nachweis eines Zusatznutzens.</p>	
<p>IQWiG S. 22 ff.</p>	<p>3) Erläuterung der Ableitung der Patientenzahlen</p> <p><i>Anmerkung:</i></p> <p>Das IQWiG merkt zur Herleitung der Zielpopulation an, dass die „Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in der Größenordnung plausibel, jedoch mit Unsicherheit verbunden [ist]. Die Aufteilung auf die Subgruppen ist nicht nachvollziehbar und kann nicht abschließend bewertet werden.“ ((3), S. 28)</p> <p>Naturgemäß bestehen Unsicherheiten in der Ableitung der Patientenzahlen bei kleinen Patientenpopulationen. Diese Unsicherheit lässt sich mit den jeweiligen angegebenen Spannweiten der Patientenzahl abbilden.</p>	<p><u>Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</u></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 im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen, die jedoch aufgrund der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Inzidenz und Prävalenz bei cHL insgesamt mit Unsicherheiten behaftet sind.</p> <p>Zur Berechnung der Patienten in der Zielpopulation verwendet der pharmazeutische Unternehmer zwei Rechenwege. Im ersten Rechenweg ermittelt er 175 Patienten mit cHL, die eine ASCT erhalten haben, aus dem Jahresbericht 2015 des Deutschen Registers für Stammzelltransplantation</p>

<p>Dies trifft auch, wie vom IQWiG festgestellt, für die Ableitung der Patientenzahl der Gruppe von Patienten, die für eine weitere SZT infrage kommen, zu ((3), S. 25). Die Ableitung der Patientenzahl für eine SZT erfolgt dabei auf einer sehr validen Quelle, nämlich auf Basis des Deutschen Registers für Stammzelltransplantation, DRST (siehe S. 33/34 Modul 3 Dossier). Nur ergänzend wird das „Alterskriterium“ herangezogen. Das DRST weist für das Jahr 2015 insgesamt 36 allogene und 175 autologe Ersttransplantationen bei Hodgkin-Lymphom aus (15). Hieraus ergibt sich – gerade unter Berücksichtigung der weiteren Patientenanteile und Therapiesituationen – letztlich ein Anteil von 31% bis 75% für die allogene SZT und 12% bis 30% für die erneute ASCT: Gemäß DRST stehen 2.232 autologen Ersttransplantationen bei Hodgkin-Lymphom in 18 Jahren gerade einmal 163 autologe Folgetransplantationen gegenüber (siehe Seite 9 des Berichts (15)), also ein Verhältnis von 1:13,7. Entsprechend ist nach einer - relativ häufigen, ersten - ASCT und Brentuximab Vedotin eine weitere, erneute ASCT deutlich seltener: bei berichteten 175 ASCT im Jahr 2015 sind bei Verhältnis 1:13,7 nur rund 13 weitere ASCT zu erwarten. Mit den im DRST berichteten 36 allogenen Stammzelltransplantationen (15) ergibt sich mit 13+36= 49 Patienten eine Obergrenze aufgrund der Transplantationszahlen – noch ohne Berücksichtigung von Brentuximab Vedotin. Im Dossier wurden als Spannweite 27 bis 40 Patienten für die Teilpopulation 1 weitere Stammzelltransplantation angegeben.</p> <p>Ergänzend sei angemerkt, dass aktuell vom G-BA die Patientenzahl im Beschluss zu Brentuximab Vedotin bei Hodgkin-Lymphom mit erhöhtem Rezidiv oder Progressionsrisiko mit 40-60 Patienten angegeben wurde (16), wobei eine zu unserem Dossier analoge Berechnungsweise für die Patientenzahl angewandt wurde.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>(DRST). Auf Grundlage der altersgruppenspezifischen Neuerkrankungsfälle des Hodgkin Lymphoms des Jahres 2012 laut Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) ermittelt der pharmazeutische Unternehmer einen Anteil der Patienten ab 20 Jahren von 90,2 %, den er zur Bestimmung der erwachsenen Patienten heranzieht. Die Berücksichtigung von lediglich Patienten ab einem Alter von 20 Jahren durch den pharmazeutischen Unternehmer führt zu einer geringfügigen Unterschätzung der Zielpopulation. Im nächsten Schritt reduziert der pharmazeutische Unternehmer die Zielpopulation um den Anteil der Patienten mit nodulärem Lymphozyten-prädominanten Hodgkin-Lymphom (NLPHL) von 5 % und geht somit von 150 ASCT pro Jahr bei erwachsenen Patienten mit cHL aus.</p> <p>Im zweiten Rechenweg ermittelt der pharmazeutische Unternehmer die Anzahl der erwachsenen Patienten mit cHL, die potentiell für eine ASCT infrage kommen. Die Grundlage bildet die prognostizierte Anzahl von 2400 Neuerkrankungsfällen des Hodgkin Lymphoms für das Jahr 2016 laut Robert Koch Institut. Bei einem Anteil von 90,2 % der Patienten ab 20 Jahren ergeben sich 2.165 Patienten. Auf Basis einer eigenen Prognose des pharmazeutischen Unternehmers durch Extrapolation der Neuerkrankungsfälle bei Patienten ab 20 Jahren zwischen den Jahren 1999 und 2012 laut ZfKD ergeben sich 2.053 Patienten. Unter Berücksichtigung des Anteils der Patienten mit cHL (95 %) ermittelt der pharmazeutische Unternehmer 1.950 bis 8 2.057 erwachsene Patienten mit cHL. Unter der Annahme einer Rezidivrate nach Erstlinientherapie von 15 % der Patienten (Dossierbewertung und G-BA-Beschluss zu Brentuximab Vedotin (BV) aus dem Jahr 2013), ergeben sich 293 bis 309 Patienten mit cHL, die prinzipiell für eine ASCT nach Erstlinientherapie in Frage kommen. Der pharmazeutische Unternehmer reduziert diese Patientenpopulation um den Anteil von 30 % der neu erkrankten erwachsenen Patienten mit Hodgkin Lymphom > 65 Jahre, da diese laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers nicht für eine ASCT in Frage kommen und deswegen vom Anwendungsgebiet von Nivolumab nicht umfasst sind. Es ergeben sich somit 205 bis 216 erwachsene Patienten mit cHL, die eine ASCT erhalten haben. Allerdings führt die Bestimmung der Patienten, die für eine ASCT infrage kommen, allein über die</p>
---	---

<p>Übernahme der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und den Subgruppen wie im Dossier angegeben mit Abbildung der bestehenden Unsicherheit durch Spannweiten.</p>	<p>Altersgrenze von 65 Jahren, zu Unsicherheit, da laut aktuell gültiger Leitlinien (AWMF) auch entsprechend ältere Patienten mit gutem körperlichen Zustand und ohne Begleiterkrankungen für eine ASCT infrage kommen können. Umgekehrt können jüngere Patienten nicht für eine ASCT infrage kommen, da neben dem Alter noch andere Faktoren einen Einfluss auf die Eignung für eine ASCT haben.</p> <p>Insgesamt ergibt sich aus beiden Rechenwegen eine Spanne von 150 bis 216 Patienten mit cHL, die eine ASCT erhalten haben.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer setzt einen Anteil von 52 % bis 57 % an, um die Patienten zu bestimmen, die nach ASCT aufgrund einer Progression eine weitere Therapie, z. B. mit Brentuximab Vedotin benötigen (AETHERA-Studie). Daraus ergeben sich 78 bis 123 erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem cHL nach ASCT. Entsprechend der progressionsfreien Überlebensrate von Brentuximab Vedotin von 14 % bis 44 % nach 24 Monaten (Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin 2012), setzt der pharmazeutische Unternehmer den Anteil von 56 bis 86 % an für die Patienten, die im Anschluss an eine ASCT und Behandlung mit Brentuximab Vedotin eine Progression erleiden oder bei denen die Behandlung mit Brentuximab Vedotin aufgrund fehlenden Ansprechens abgebrochen werden muss. Die Patientenanteile, die aufgrund einer Progression nach einer ASCT beziehungsweise nach anschließender Behandlung mit Brentuximab Vedotin eine weitere Therapie benötigen, sind unsicher, weil der pharmazeutische Unternehmer zu deren Bestimmung die progressionsfreien Überlebensraten nach der ersten ASCT bzw. nach 2 Jahre nach Behandlungsbeginn mit Brentuximab Vedotin heranzieht, die auch Patienten einschließen, die im Beobachtungszeitraum versterben. Dadurch kann es zu einer Überschätzung der entsprechenden Anteile kommen.</p> <p>Es ergibt sich eine Anzahl von 44 bis 106 Patienten in der Zielpopulation. Unter Berücksichtigung eines Anteils der GKV von 86,5 % geht der pharmazeutische Unternehmer von einer Anzahl von 38 bis 92 GKV-Patienten in der Zielpopulation aus.</p>
--	--

		<p>Insgesamt sind die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in der Größenordnung plausibel, jedoch mit Unsicherheit behaftet.</p>
<p>IQWiG S. 27/28 und S. 32, bzw. Mo- dule 1 und 3: Thera- piekos- ten</p>	<p>4) Aktualisierung der Therapiekosten</p> <p><i>Anmerkung:</i> Zum 15.04.2017 haben sich die Kosten von Nivolumab aufgrund neuer Preise in der Lauer-Taxe geändert. Die im Vergleich zu den Kosten aus dem Dossier nun niedrigeren Kosten sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:</p> <p>Tabelle 2: Jahrestherapiekosten</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient und Jahr in Euro ⁽¹⁾	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Ko- die- rung ^a	Kurzbezeichnung		
F	cHL nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin <i>für weitere SZT geeignete Patienten</i> <i>(27-40 Patienten)</i>	79.767,48 € (64.814,88 € + 13.106,60 € + 1.846,00 €)	2.153.722 € bis 3.190.699 €
	cHL nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin <i>nicht für weitere SZT geeignete Patienten</i> <i>(11-52 Patienten)</i>	79.767,48 € (64.814,88 € + 13.106,60 € + 1.846,00 €)	877.442 € bis 4.147.909 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ASCT: autologe Stammzelltransplantation; cHL: klassisches Hodgkin-Lymphom; SZT: Stammzelltransplantation (1) Kosten des Arzneimittels nach Abzug von 7% Herstellerrabatt und 1,77€ Apothekenabschlag + Zuschlag für die Zubereitung</p> <p>Zu den Kosten für allogene Stammzelltransplantation und HDCT gefolgt von ASCT werden vom IQWiG mögliche Überschätzungen angemerkt. Die bestehende Variabilität der anzusetzenden DRGs je nach Verlauf und Therapiesituation wurde durch die Spannweite der Jahrestherapiekosten abgebildet.</p> <p>Die Kosten einer erneuten Therapie mit Brentuximab Vedotin wurden mit 94.564,24 € - 189.128,48 € vom IQWiG als plausibel bewertet. Im aktuellen</p>			

<p>Beschluss des G-BA zu Brentuximab Vedotin werden die Jahrestherapiekosten mit 187.992,48 € angegeben (16).</p> <p>Die Kosten einer „Monotherapie mit weiteren Arzneimitteln“ werden vom IQWiG als „nicht plausibel“ bewertet. Diese Einschätzung wird darauf gestützt, dass die angegebenen Arzneimittel nur im Rahmen von Kombinationschemotherapien zugelassen sind. Die DGHO-Leitlinie stellt diesbezüglich fest: „In palliativer Therapieintention werden lokale Strahlentherapie, Monotherapien mit Gemcitabin [Off-Label Use], Vinblastin, Vinorelbin [Off-Label Use], niedrigdosiertem Etoposid alleine oder in Kombination mit Steroiden eingesetzt.“ (11) Im Dossier wurden basierend hierauf alle auch vom G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs genannten Substanzen berücksichtigt und in Modul 3 einzeln aufgelistet (Bleomycinsulfat, Cyclophosphamid, Dacarbazin, Doxorubicinhydrochlorid, Etoposidphosphat, Ifosfamid, Lomustin, Prednisolon, Prednison, Procarbazin, Vinblastinsulfat, Vincristinsulfat und Vindesinsulfat). Es besteht aufgrund der palliativen Therapieintention ggf. eine Diskrepanz mit dem Zulassungsstatus der jeweiligen Substanz, die sich vom pU nur sehr bedingt auflösen lässt. Die Bildung einer numerischen Spanne der Einzelsubstanzen erscheint uns hierbei als ein einfacher Ansatz, um die Variabilität der Anwendung in palliativer Therapiesituation abzubilden, auch wenn hierdurch ggf. die Therapiekosten von in Kombination zugelassenen Substanzen unterschätzt werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Berücksichtigung der aktualisierten, niedrigeren Kosten für Nivolumab, gültig ab 15.04.2017.</p>	
--	--

Literaturverzeichnis

1. Bristol-Myers Squibb (B-MS). OPDIVO® 10 mg/ml [online]. 02.2017. [Aufgerufen am 31.03.2017]. URL: www.fachinfo.de.
2. European Medicines Agency (EMA). EPAR/CHMP extension of indication variation assessment report. Invented name: OPDIVO. International non-proprietary name: nivolumab. Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0012 [online]. 10.2016. [Aufgerufen am 18.04.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500219972.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nivolumab (klassisches Hodgkin-Lymphom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2017. [Aufgerufen am 03.04.2017]. URL: https://www.iqwig.de/download/A16-76_Nivolumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
4. Smith SM, van Besien K, Carreras J, Bashey A, Cairo MS, Freytes CO, et al. Second autologous stem cell transplantation for relapsed lymphoma after a prior autologous transplant. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2008 Aug;14(8):904-12.
5. Anderlini P, Saliba RM, Ledesma C. Gemcitabine, Fludarabine, and Melphalan for Reduced-Intensity Conditioning and Allogeneic Stem Cell Transplantation for Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2016 Jul;22(7):1333-7.Epub 2016/04/12.
6. Sureda A, Robinson S, Canals C, Carella AM. Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008 Jan 20;26(3):455-62.Epub 2007/12/19.
7. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice guidelines in Oncology - Hodgkin Lymphoma [online]. 2017. [Aufgerufen am 21.04.2017]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf.
8. Bristol-Myers Squibb (B-MS). Nivolumab (Opdivo(R): Zusatzdokument mit ergänzenden Auswertungen als Anhang zur Stellungnahme. 04.2017.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 4.2 vom 22.04.2015 [online]. 2015. [Aufgerufen am 18.04.2017]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
10. 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.
11. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Onkopedia Leitlinien: Hodgkin Lymphom [online]. 02.2016. [Aufgerufen am 31.03.2017]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/hodgkin-lymphom/@@view/html/index.html>.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII-Brentuximabvedotin [online]. 2013. [Aufgerufen am 21.04.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2313/2013-05-16_AM-RL-XII_Brentuximab_TrG.pdf.

13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei der Indikation Hodgkin-Lymphom, Abschlussbericht Nr. 76, Auftrag N05-03F [online]. 2010. [Aufgerufen am 21.04.2017]. URL: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoese-verfahren/n05-03f-allogene-stammzelltransplantation-mit-nicht-verwandtem-spender-bei-hodgkin-lymphom.1184.html>.
14. Kiyohiko Hatake TK, Noriko Fukuhara;. Phase II study of nivolumab in Japanese patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma previously treated with brentuximab vedotin (ONO-4538-15): An interim analysis. [online]. 2016. [Aufgerufen am 04.04.2017]. URL: <http://meetinglibrary.asco.org/content/164348-176>.
15. Deutsches Register für Stammzelltransplantationen. Jahresbericht 2015 [online]. 2016. [Aufgerufen am 03.04.2017]. URL: <http://www.drst.de/download/jb2015.pdf>.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses-Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: CD30+Hodgkin-Lymphom mit erhöhtem Rezidiv oder Progressionsrisiko) [online]. 2017. [Aufgerufen am 21.04.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2835/2017-01-19_AM-RL-XII_Brentuximab-Vedotin_D-253_BAnz.pdf.

5.2 Stellungnahme der Takeda GmbH

Datum	20.04.2017
Stellungnahme zu	Nivolumab (Opdivo®)
Stellungnahme von	<i>Takeda GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat für die Therapie nach autologer Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin im Rahmen der Beratung für die zweckmäßige Vergleichstherapie zwei Patientenpopulationen unterschieden (1):</p> <ul style="list-style-type: none">(1) Patienten, die für eine ASCT in Frage kommen; und(2) Patienten, die für eine ASCT nicht in Frage kommen. <p>Für diese Patientenpopulationen hat der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie definiert:</p> <ul style="list-style-type: none">(1) allogene Stammzelltransplantation oder Hochdosis-Chemotherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation(2) Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien <p>Der pU ist in seinem Nutzendossier dieser Vorgabe gefolgt.</p> <p><u>Anmerkungen:</u></p> <p>Bei der vorliegenden Indikationserweiterung handelt es sich um eine Therapie von schwerstkranken Patienten in der vierten Therapielinie. Diese Patienten haben in der Erstlinien-Therapie eine intensive Chemotherapie oder eine Kombinationstherapie aus Chemo- und Strahlentherapie erhalten. Nach dem ersten Rezidiv wurden sie mit einer Induktionschemotherapie gefolgt von einer Hoch-</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 Stammzell-transplantation) <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 kommen“ und „Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen“.</p> <p>Unter Würdigung der von klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Argumente und Einblicke in die Versorgungsrealität wird von dieser Unterteilung im vorliegenden Beschluss aus den folgenden Gründen abgesehen. Die allogene oder autologe Stammzelltransplantation gehören aus klinischer Sicht zu den Therapieoptionen in diesem Anwendungsgebiet, stellen je-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dosis-Chemotherapie an die sich eine ASCT anschloss behandelt. Bei einem erneuten Rückfall der Erkrankung erhielten Patienten eine Brentuximab Vedotin-Therapie. Zusammenfassend haben die Patienten mindestens drei unterschiedliche Chemotherapien, eine ASCT und eine Therapie mit einem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat erhalten, um sich für den Einschluss in die CA209-205 oder CA209-039 Studien zu eignen (2, 3).</p> <p>Für die Zielpopulation liegen weltweit keine randomisierte kontrollierten Studien vor, auch retrospektive Analysen sind, bis auf zwei Studien, nicht verfügbar (4).</p> <p>Aus diesem Grund hat der pU die Ergebnisse aus seiner Zulassungsstudie (2) und der Dosisfindungsstudie (3) gepoolt und für beide Patientengruppen präsentiert. Diese Herangehensweise entspricht zwar nicht den Kriterien der evidenz-basierten Medizin, ist aber in diesem Fall aufgrund der geringen Patientenzahl und dem Mangel an Studien in dieser palliativen Therapiesituation und in diesem besonderen Fall akzeptabel.</p> <p>Änderungsvorschlag:</p> <p>Gepoolte Ergebnisse aus den CA209-205 und CA209-039 Studien sollen für die Nutzenbewertung in beiden Patientenpopulationen ohne Vergleichsarm hinzugezogen werden (2, 3).</p>	<p>doch 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 bedeutende 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. Demzufolge 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 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 Nivolumab bleibt hiervon unberührt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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	<p>Das IQWiG kommt für die erste Fragestellung der Nutzenbewertung zu folgendem Ergebnis: „Da der pU im Dossier keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab bei Patienten, die für eine weitere SCT infrage kommen, vorlegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Der pU ist in seiner Nutzenbewertung dem G-BA gefolgt und hat für die vorliegende Indikationserweiterung zwei Fragestellungen identifiziert und systematisch analysiert. Für die erste Fragestellung konnte die systematische Literaturrecherche weder randomisierte, noch nicht-randomisierte Vergleichsstudien identifizieren. Daher wurden für die relevante Patientenpopulation die Ergebnisse aus der Zulassungsstudien CA209-205 und jenen der Dosisfindungsstudie CA209-039 gepoolt und für die vorliegende Fragestellung herangezogen (2, 3).</p> <p>Der pU beansprucht durch den Mangel an Vergleichsstudien für die erste Fragestellung einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen, jedoch mindestens beträchtlich. Als Begründung für „beträchtlich“ führt er auf, dass es zwar keine Vergleichsdaten in dieser Therapiesituation gibt, aber die Überlebensrate unter Nivolumab mit 95,3% nach 6 Monaten und 92,1% nach 12 Monaten sehr hoch ist und daher von einem Zusatznutzen ausgegangen</p>	<p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Der Vergleich einzelner Arme aus den beschriebenen Studien ist aus den im Folgenden beschriebenen Gründen nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p> <p><u>Eignung der Patientenpopulation der Studie Cheah 2016</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer weist nicht nach, dass die Population der Studie Cheah 2016 geeignet ist, um Aussagen zum Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p> <p>Es ist unklar, wie viele der Patienten die erforderliche Vorbehandlung (ASCT gefolgt von einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin) erhielten. Des Weiteren ist der Publikation Cheah 2016 zu entnehmen, dass ein relevanter Teil der Patienten mit im Anwendungsgebiet nicht zugelassenen Wirkstoffen behandelt wurde.</p> <p>Die Vergleichbarkeit der Cheah-Studie 2016 mit den Nivolumab-Studien ist weiter dadurch eingeschränkt, dass die Patienten in der Cheah-Studie 2016 ca. 5 bis 6 Jahre jünger sind als die Patienten in den Nivolumab-Studien und dass ein relativ großer Patientenanteil in der Cheah Studie 2016 mit experimentellen Therapien behandelt wurde, die schwierig zu quantifizieren sind.</p>

Stellungnehmer:

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>werden kann. In dem vorliegenden Palliativsetting nach starker Vorbehandlung sind diese Überlebensdaten beachtlich für diese schwerkranken Patienten, denen bisher nur wenige Optionen zur Verfügung standen (5).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Dem Vorschlag des pUs das Ausmaß des Zusatznutzens durch die fehlende wissenschaftliche Grundlage zu Vergleichsstudien als nicht quantifizierbar einzustufen, soll berücksichtigt oder zumindest die Therapierelevanz mit klinischen Fachexperten diskutiert werden.</p>	<p><u>Kein Nachweis der Ähnlichkeit der Studienpopulationen</u></p> <p>Da der pharmazeutische Unternehmer weder zu den Nivolumab-Studien noch zur Studie Cheah 2016 Daten für die jeweils interessierende Teilpopulation (Patienten, die nach einer ASCT und anschließenden Behandlung mit Brentuximab Vedotin refraktär waren oder ein Rezidiv aufwiesen) vorlegt, weist er nicht nach, dass die interessierenden Teilpopulationen dieser Studien ausreichend ähnlich sind.</p> <p><u>Endpunkte und Effekte</u></p> <p>Des Weiteren liegen nicht für alle patientenrelevanten Endpunkte Auswertungen zum Vergleich von Nivolumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Außerdem liegen die Effekte nicht in einer Größenordnung, dass sie nicht auch allein durch die Einwirkung von verzerrenden Faktoren erklärbar sein könnten.</p> <p><u>Gesamtbewertung / Fazit</u></p> <p>Da insgesamt keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab vorliegen, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>

Stellungnehmer:

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.5	<p>Das IQWiG kommt für die zweite Fragestellung der Nutzenbewertung zu folgendem Ergebnis: <i>„Da der pU im Dossier insgesamt keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab bei Patienten, die für eine weitere SCT nicht infrage kommen, vorlegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Eine Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“</i></p> <p>Anmerkung: Der pU hat angegeben, dass die systematische Literaturrecherche nach RCTs keine relevanten Studien identifiziert hat. Die systematische Recherche nach nicht-randomisierten Studien konnte eine weitere Studie (4) identifizieren. Die Studie von Cheah und Kollegen (4) untersuchte eine Behandlung nach Maßgabe des Arztes in Patienten für die keine weitere SCT in Frage kommt. Der pU hat die Ergebnisse dieser Studie zur Bestimmung des Zusatznutzens von Nivolumab herangezogen. Das IQWiG ist der Herangehensweise des pU nicht gefolgt und akzeptierte den Vergleich, einzelne Arme aus verschiedenen Studien für Aussagen zum Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, nicht. Einerseits sei die Eignung der retrospektiven Studie fraglich, da unklar sei warum Patienten sich nicht für eine weitere SCT eignen. Andererseits werden Zweifel benannt, ob alle eingeschlossenen Patienten das vorgegebene Therapieschema erhalten haben. Schlussendlich legt das IQWiG dar, dass nicht für alle patientenrelevanten Endpunkte vergleichende Daten vorgelegt wurden.</p>	<p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Der Vergleich einzelner Arme aus den beschriebenen Studien ist aus den im Folgenden beschriebenen Gründen nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p> <p><u>Eignung der Patientenpopulation der Studie Cheah 2016</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer weist nicht nach, dass die Population der Studie Cheah 2016 geeignet ist, um Aussagen zum Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p> <p>Es ist unklar, wie viele der Patienten die erforderliche Vorbehandlung (ASCT gefolgt von einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin) erhielten. Des Weiteren ist der Publikation Cheah 2016 zu entnehmen, dass ein relevanter Teil der Patienten mit im Anwendungsgebiet nicht zugelassenen Wirkstoffen behandelt wurde.</p> <p>Die Vergleichbarkeit der Cheah-Studie 2016 mit den Nivolumab-Studien ist weiter dadurch eingeschränkt, dass die Patienten in der Cheah-Studie 2016 ca. 5 bis 6 Jahre jünger sind als die Patienten in den Nivolumab-Studien und dass ein relativ großer Patientenanteil in der Cheah Studie 2016 mit experimentellen Therapien behandelt wurde, die schwierig zu quantifizieren sind.</p> <p><u>Kein Nachweis der Ähnlichkeit der Studienpopulationen</u></p>

Stellungnehmer:

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>Zu der vorliegenden Analyse sind folgende Aspekte zu bedenken. Bei der vorliegenden Patientenpopulation handelt es sich um junge Patienten mit einem medianen Alter von 37,5 Jahren. Diese Patienten haben in ihrem Therapieverlauf mindestens zwei autologe Stammzelltransplantationen bekommen, welche verschiedene hochtoxische Chemotherapien bedingten, 77,6 % der Patienten wurden zusätzlich bestrahlt.</p> <p>In Anbetracht des Mangels an Therapiealternativen und an der typischerweise kurzen Überlebenszeit der Patienten, sollten in dieser besonderen Behandlungssituation die Ergebnisse dieser offenen einarmigen Zulassungsstudie für die Bewertung des Zusatznutzens einbezogen werden.</p> <p>Eine 1-Jahres-Überlebensrate von 92,1% ist per se patientenrelevant, unabhängig davon, ob eine vergleichende Studie vorliegt oder nicht. Weiterhin hat der Wirkstoff zusätzlich den Gesundheitszustand des Patienten verbessert, die B-Symptome sind bei 87,5% der Patienten zurückgegangen und Patienten mussten relativ wenige Nebenwirkungen dafür ertragen. Diese Studie (2) zeigte bei den Patienten in Bezug auf gesundheitsbezogene Lebensqualität einen statistisch und klinisch relevanten Nutzen für Nivolumab. Im Zeitverlauf mit Nivolumab teilweise signifikante Verbesserungen zum Ausgangswert bei Studienbeginn, sowie für die meisten Skalen in der Responderanalyse, wenn bei mehr Patienten eine klinisch relevante Verbesserung als eine klinisch relevante Verschlechterung vorliegt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Da der pharmazeutische Unternehmer weder zu den Nivolumab-Studien noch zur Studie Cheah 2016 Daten für die jeweils interessierende Teilpopulation (Patienten, die nach einer ASCT und anschließenden Behandlung mit Brentuximab Vedotin refraktär waren oder ein Rezidiv aufwiesen) vorlegt, weist er nicht nach, dass die interessierenden Teilpopulationen dieser Studien ausreichend ähnlich sind.</p> <p><u>Endpunkte und Effekte</u></p> <p>Des Weiteren liegen nicht für alle patientenrelevanten Endpunkte Auswertungen zum Vergleich von Nivolumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Außerdem liegen die Effekte nicht in einer Größenordnung, dass sie nicht auch allein durch die Einwirkung von verzerrenden Faktoren erklärbar sein könnten.</p> <p><u>Gesamtbewertung / Fazit</u></p> <p>Da insgesamt keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab vorliegen, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>

Stellungnehmer:

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)
	Das IQWiG sollte auch dann eine Bewertung der Studienergebnisse vornehmen, wenn die im Dossier präsentierten Informationen in seinem Ermessen nicht geeignet sind, um die Fragestellung der Nutzenbewertung zu beantworten. Daher schlagen wir die Durchführung einer Nutzenbewertung anhand der im Dossier präsentierten Studiendaten aus den CA209-205 und CA209-039 Studien vor (2, 3).	

Literaturverzeichnis

1. KGaA B-MSGC. Nivolumab (Opdivo®) - Modul 3 F - Zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin. 2016.
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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30:2183-9.
3. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *The New England journal of medicine*. 2015;372(4):311-9.
4. Cheah C, 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*. 2016:mdw169.
5. Arai S, Fanale M, deVos S, Engert A, Illidge T, Borchmann P, et al. Defining a Hodgkin lymphoma population for novel therapeutics after relapse from autologous hematopoietic cell transplant. *Leukemia & lymphoma*. 2013;54(11):2531-3.

5.3 Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH

Datum	<i>19. April 2017</i>
Stellungnahme zu	<i>Nivolumab / Opdivo®</i>
Stellungnahme von	<i>MSD SHARP & DOHME GMBH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 15, Zeile 7 von unten bis 3 von unten <i>„Bibliografische Recherche Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch. Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Ergänzung: <i>„Die durchgeführte Recherche des pU ist geeignet, weil die Suchkriterien dem Anwendungsgebiet entsprechen.“</i></p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Seite 4 Zeile 3 von unten bis Zeile 2 von unten <i>„... bestehen hinsichtlich der Studie Cheah 2016 begründete Zweifel, dass sie für Fragestellung 2 geeignet ist.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Ergänzung: <i>„Da der Großteil der Patienten in der Studie Cheah 2016 [1] mit nicht zugelassenen Wirkstoffen behandelt worden war, ist diese Studie nicht für die Beantwortung der Fragestellung im deutschen Versorgungskontext geeignet. Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, dass für einen Teil der Patienten der Studie Cheah 2016 [1] eine weitere SZT noch in Frage kam. Allerdings ist anzumerken, dass ein historischer Vergleich sehr wohl geeignet sein kann, den Zusatznutzen darzustellen. In jedem Fall ist für historische Kontrollen für das Anwendungsgebiet bei Eignung</i></p>	<p><u>Eignung der Patientenpopulation der Studie Cheah 2016</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer weist nicht nach, dass die Population der Studie Cheah 2016 geeignet ist, um Aussagen zum Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p> <p>Es ist unklar, wie viele der Patienten die erforderliche Vorbehandlung (ASCT gefolgt von einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin) erhielten. Des Weiteren ist der Publikation Cheah 2016 zu entnehmen, dass ein relevanter Teil der Patienten mit im Anwendungsgebiet nicht zugelassenen Wirkstoffen behandelt wurde.</p> <p>Die Vergleichbarkeit der Cheah-Studie 2016 mit den Nivolumab-Studien ist weiter dadurch eingeschränkt, dass die Patienten in der Cheah-Studie 2016 ca. 5 bis 6 Jahre jünger sind als die Patienten in den Nivolumab-Studien und dass ein</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die Anwendung einer SZT zu fordern. Auch für den Fall, dass BV in verfügbaren Registerdaten aus dem deutschen Versorgungskontext noch nicht Teil der Vortherapien war, ist davon auszugehen, dass eine große Anzahl an sehr intensiven Vorbehandlungen sowie bei Eignung SZT zu einer ähnlichen Palliativsituation wie in den Viertlinien-Zulassungsstudien der PD-1 Inhibitoren (Zulassungsvorbehalt für Pembrolizumab) führt, so dass solche Registerdaten den deutschen Versorgungskontext optimal abbilden würden.“</p>	<p>relativ großer Patientenanteil in der Cheah Studie 2016 mit experimentellen Therapien behandelt wurde, die schwierig zu quantifizieren sind.</p> <p><u>Kein Nachweis der Ähnlichkeit der Studienpopulationen</u></p> <p>Da der pharmazeutische Unternehmer weder zu den Nivolumab-Studien noch zur Studie Cheah 2016 Daten für die jeweils interessierende Teilpopulation (Patienten, die nach einer ASCT und anschließenden Behandlung mit Brentuximab Vedotin refraktär waren oder ein Rezidiv aufwiesen) vorlegt, weist er nicht nach, dass die interessierenden Teilpopulationen dieser Studien ausreichend ähnlich sind.</p>
<p>S. 14, Zeile 5 bis 25</p> <p><i>„Der pU benennt für Patienten, die für eine weitere SCT infrage kommen (Fragestellung 1), eine allogene SCT oder eine Hochdosischemotherapie (HDCT) gefolgt von einer ASCT als zweckmäßige Vergleichstherapie. Für Patienten die für eine weitere SCT nicht infrage kommen (Fragestellung 2), benennt er eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Vortherapien als zweckmäßige Vergleichstherapie.</i></p> <p><i>Damit folgt der pU der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Nachfolgend führt er jedoch aus, dass er die Unterteilung der Patientenpopulation angesichts der sehr geringen Patientenzahlen in dieser mehrfach vorbehandelten Therapiesituation als problematisch und nur begrenzt sinnvoll ansehe.</i></p> <p><i>Des Weiteren weist der pU darauf hin, dass eine HDCT gefolgt von einer ASCT nur bei Patienten mit Spätrezidiv empfohlen werde, bei denen eine erste HDCT und ASCT zu einer ausreichend langen Remission geführt</i></p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>habe. Darüber hinaus seien bei Patienten, die nicht für eine weitere SCT infrage kommen, die meisten für Hodgkin-Lymphom zugelassenen Therapien keine Option. Teilweise seien sie in der Standardprimärtherapie gegeben worden, teils seien sie keine klinisch empfohlenen Therapien. Hingegen seien relevante klinische Optionen Off-Label.</i></p> <p><i>Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt. Der maßgebliche Grund ist, dass die Ausführungen des pU nicht gegen die vom G-BA vorgenommene Unterteilung in 2 Patientengruppen mit unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien sprechen. Die Nutzenbewertung erfolgt daher für beide Fragestellungen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Ergänzung:</p> <p>„Für die Anwendungsgebiete der modernen PD-1 Antikörper (Zulassungsvorbehalt für Pembrolizumab) wird davon ausgegangen, dass die Patienten in der Drittlinie mit BV vorbehandelt wurden.</p> <p>Die Therapieoptionen für die Viertlinie sind sehr limitiert. Die besten Behandlungseffekte können mit einer SZT erwartet werden. Daher wird wie folgt unterschieden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die für eine SZT in Frage kommen 2) Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die nicht für eine SZT in Frage kommen 	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beide Populationen umfassen auch Patienten, die bereits vor dem Versagen einer Therapie mit BV eine SZT erhalten hatten. Im Falle einer SZT nach dem Versagen einer Therapie mit BV handelt es sich dann um eine weitere SZT. Vor Durchführung einer SZT ist eine HDCT notwendig.</p> <p>Unter Berücksichtigung der obigen Ergänzungen ist für Patienten, die für eine SZT in Frage kommen, HDCT gefolgt von einer auto-SZT, oder <u>HDCT gefolgt von</u> einer allo-SZT als zVT anzusehen.“</p>	
<p>Seite 25, Zeile 21 bis 24</p> <p><i>„Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in der Größenordnung plausibel, aufgrund der genannten Kritikpunkte jedoch mit Unsicherheit behaftet. Die Aufteilung auf die Subgruppen ist nicht nachvollziehbar und kann nicht abschließend bewertet werden.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Ergänzung:</p> <p>„Aufgrund der seitens des pU gewählten Herleitung der Patientenpopulation ist von einer Unterschätzung auszugehen. Folgt man der Literatur [2, 3], so ergibt sich – basierend auf der 5-Jahresprävalenz 2012 als Untergrenze bzw. der 5-Jahresprävalenz 2011 plus Inzidenz 2012 als Obergrenze – eine Gesamtzahl von 9.360 bis 11.535 Patienten mit HL. Hiervon sind Patienten unter 18 Jahre abzuziehen, geschätzt auf Basis der Aufschlüsselung nach Altersgruppen [3]: Auf Basis der 154 Neuerkrankungs-</p>	<p><u>Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</u></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 im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen, die jedoch aufgrund der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Inzidenz und Prävalenz bei cHL insgesamt mit Unsicherheiten behaftet sind.</p> <p>Zur Berechnung der Patienten in der Zielpopulation verwendet der pharmazeutische Unternehmer zwei Rechenwege. Im ersten Rechenweg ermittelt er 175 Patienten mit cHL, die eine ASCT erhalten haben, aus dem Jahresbericht 2015 des Deutschen Registers für Stammzelltransplantation (DRST). Auf Grundlage der altersgruppenspezifischen Neuerkrankungsfälle des Hodgkin Lymphoms des Jahres 2012 laut Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) ermittelt der pharmazeutische Unternehmer einen Anteil der Patienten ab 20 Jahren von 90,2 %, den er zur Bestimmung der erwachsenen Patienten heranzieht. Die Berücksichtigung von lediglich Patienten ab einem Alter von 20 Jahren durch den pharmazeutischen Unternehmer ist als plausibel zu bewerten.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>fälle der 15- bis 19-jährigen im Jahr 2012 ergeben sich 30,8 Neuerkrankungen pro Lebensjahr, was 62 Neuerkrankungen ergibt. Diese 62 Fälle werden zu den 2.113 Neuerkrankungen der Über-20-Jährigen hinzugezählt. Dies entspricht 92.9% am Gesamtanteil aller Neuerkrankungen im Jahr 2012. Für die prävalente Population ergeben sich also 8.695 bis 10.716 erwachsene Patienten. Hiervon haben 95% ein klassisches HL [4], also 8.260 bis 10.180 Patienten. Evidenzbasiert ist nun davon auszugehen, dass 10% bis 20% der Patienten [5-10] nicht auf eine Erstlinientherapie ansprechen, woraus sich eine Anzahl von 826 bis 2.036 Patienten ergibt. Mehr als die Hälfte der Patienten sprechen nicht auf eine Reinduktionstherapie gefolgt von HDCT und auto-SZT (50% - 53%; [10-13]), bzw. bei Nicht-Eignung für eine auto-SZT nur auf eine Reinduktionstherapie (76%; [14, 15]) an, die Spanne beträgt also 50% bis 76% -- bleiben 413 bis 1.547 Patienten. In der Drittlinie wird nun BV angewandt, hier sprechen 62% bis 66% der Patienten [16, 17] nicht auf die Therapie an, ergibt 256 bis 1.021 Patienten. Eine Unterteilung gemäß G-BA kann aufgrund der Studienlage nur anhand des Alters vorgenommen werden [18], auch wenn das Alter als alleiniges Diskriminierungsmerkmal ungeeignet ist. Auf Basis der Inzidenzdaten für 2012 [3] kann stark vereinfachend davon ausgegangen werden, dass maximal 74,6% der Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV in der Drittlinie noch grundsätzlich für eine SZT in Frage kommen können. Somit ergeben sich 191 bis 762 Patienten; mindestens 25,4% Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV in der Drittlinie kommen hingegen nicht mehr für eine SZT in Frage kommen, d.h., 65 bis 259 Patienten. Ausgehend von einem GKV-Anteil von 86,1%</p>	<p>zeitischen Unternehmer führt zu einer geringfügigen Unterschätzung der Zielpopulation. Im nächsten Schritt reduziert der pharmazeutische Unternehmer die Zielpopulation um den Anteil der Patienten mit nodulärem Lymphozytenprädominanten Hodgkin-Lymphom (NLPHL) von 5 % und geht somit von 150 ASCT pro Jahr bei erwachsenen Patienten mit cHL aus.</p> <p>Im zweiten Rechenweg ermittelt der pharmazeutische Unternehmer die Anzahl der erwachsenen Patienten mit cHL, die potentiell für eine ASCT infrage kommen. Die Grundlage bildet die prognostizierte Anzahl von 2400 Neuerkrankungsfällen des Hodgkin Lymphoms für das Jahr 2016 laut Robert Koch Institut. Bei einem Anteil von 90,2 % der Patienten ab 20 Jahren ergeben sich 2.165 Patienten. Auf Basis einer eigenen Prognose des pharmazeutischen Unternehmers durch Extrapolation der Neuerkrankungsfälle bei Patienten ab 20 Jahren zwischen den Jahren 1999 und 2012 laut ZfKD ergeben sich 2.053 Patienten. Unter Berücksichtigung des Anteils der Patienten mit cHL (95 %) ermittelt der pharmazeutische Unternehmer 1.950 bis 8 2.057 erwachsene Patienten mit cHL. Unter der Annahme einer Rezidivrate nach Erstlinientherapie von 15 % der Patienten (Dossierbewertung und G-BA-Beschluss zu Brentuximab Vedotin (BV) aus dem Jahr 2013), ergeben sich 293 bis 309 Patienten mit cHL, die prinzipiell für eine ASCT nach Erstlinientherapie in Frage kommen. Der pharmazeutische Unternehmer reduziert diese Patientenpopulation um den Anteil von 30 % der neu erkrankten erwachsenen Patienten mit Hodgkin Lymphom > 65 Jahre, da diese laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers nicht für eine ASCT in Frage kommen und deswegen vom Anwendungsgebiet von Nivolumab nicht umfasst sind. Es ergeben sich somit 205 bis 216 erwachsene Patienten mit cHL, die eine ASCT erhalten haben. Allerdings führt die Bestimmung der Patienten, die für eine ASCT infrage kommen, allein über die Altersgrenze von 65 Jahren, zu Unsicherheit, da laut aktuell gültiger Leitlinien (AWMF) auch entsprechend</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>[19] ergeben sich <u>164 bis 656 Patienten</u>, die nach Versagen einer Therapie mit BV in der Drittlinie noch grundsätzlich für eine SZT in Frage kommen, sowie <u>56 bis 223 Patienten</u>, die nach Versagen einer Therapie mit BV nicht für eine SZT in Frage kommen.“</p>	<p>ältere Patienten mit gutem körperlichen Zustand und ohne Begleiterkrankungen für eine ASCT infrage kommen können. Umgekehrt können jüngere Patienten nicht für eine ASCT infrage kommen, da neben dem Alter noch andere Faktoren einen Einfluss auf die Eignung für eine ASCT haben.</p> <p>Insgesamt ergibt sich aus beiden Rechenwegen eine Spanne von 150 bis 216 Patienten mit cHL, die eine ASCT erhalten haben.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer setzt einen Anteil von 52 % bis 57 % an, um die Patienten zu bestimmen, die nach ASCT aufgrund einer Progression eine weitere Therapie, z. B. mit Brentuximab Vedotin benötigen (AETHERA-Studie). Daraus ergeben sich 78 bis 123 erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem cHL nach ASCT. Entsprechend der progressionsfreien Überlebensrate von Brentuximab Vedotin von 14 % bis 44 % nach 24 Monaten (Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin 2012), setzt der pharmazeutische Unternehmer den Anteil von 56 bis 86 % an für die Patienten, die im Anschluss an eine ASCT und Behandlung mit Brentuximab Vedotin eine Progression erleiden oder bei denen die Behandlung mit Brentuximab Vedotin aufgrund fehlenden Ansprechens abgebrochen werden muss. Die Patientenanteile, die aufgrund einer Progression nach einer ASCT beziehungsweise nach anschließenden Behandlung mit Brentuximab Vedotin eine weitere Therapie benötigen, sind unsicher, weil der pharmazeutische Unternehmer zu deren Bestimmung die progressionsfreien Überlebensraten nach der ersten ASCT bzw. nach 2 Jahre nach Behandlungsbeginn mit Brentuximab Vedotin heranzieht, die auch Patienten einschließen, die im Beobachtungszeitraum versterben. Dadurch kann es zu einer Überschätzung der entsprechenden Anteile kommen.</p> <p>Es ergibt sich eine Anzahl von 44 bis 106 Patienten in der Zielpopulation. Unter Berücksichtigung eines Anteils der GKV von 86,5 % geht der pharmazeutische</p>

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Unternehmer von einer Anzahl von 38 bis 92 GKV-Patienten in der Zielpopulation aus.</p> <p>Insgesamt sind die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in der Größenordnung plausibel, jedoch mit Unsicherheit behaftet.</p>

Literaturverzeichnis

- [1] Cheah CY, Chihara D, Horowitz S, Sevin A, Oki Y, Zhou S, et al. Patients with cHL experiencing disease progression after BV have poor outcomes. *Ann Oncol* 2016; 27:1317–1323
- [2] Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebs in Deutschland 2011/2012. 2015;10. Ausgabe. [Zugriffsdatum 20. 4. 17] Verfügbar unter: http://www.gbe-bund.de/mwg-inter-nal/de5fs23hu73ds/progress?id=XD2sFgkF69i3JYXCbQ_TnqxL5BFBr4Ckx65Nbu8HQ_U,
- [3] Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch Institut. Datenbankabfrage zu Inzidenz und Prävalenz für Morbus Hodgkin (C81), Fallzahlen in Deutschland 2011–2013. 2016 [Zugriffsdatum: 13.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
- [4] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) und Deutschen Krebshilfe e.V. Leitlinienprogramm Onkologie: Hodgkin Lymphom – S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten“, Version 1.0. 2013 [Zugriffsdatum: 07.11.2016]. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-Field Code Changed029I_S3_Hodgkin_Lymphom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_bei_Erwachsenen_2015-01.pdf.
- [5] Josting A, Muller H, Borchmann P, Baars JW, Metzner B, Dohner H, et al. Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(34):5074-80. Epub 2010/10/27.
- [6] Connors JM. State-of-the-art therapeutics: Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(26):6400-8.
- [7] von Tresckow B, Engert A. The role of autologous transplantation in Hodgkin lymphoma. *Current Hematologic Malignancy Reports*. 2011;6(3):172-9.
- [8] American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2010. 2010. [Zugriffsdatum 20. 4. 17] Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2010.html>
- [9] Eich HT, Diehl V, Gorgen H, Pabst T, Markova J, Debus J, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(27):4199-206.
- [10] Smith SD, Moskowitz CH, Dean R, Pohlman B, Sobecks R, Copelan E, et al. Autologous stem cell transplant for early relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: results from two transplant centres. *British journal of haematology*. 2011;153(3):358-63.

- [11] Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: A randomised trial. *Lancet* (London, England). 2002;359(9323):2065-71. Epub 2002/06/28.
- [12] Kuruvilla J, Keating A, Crump M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2011;117(16):4208-17. Epub 2011/01/26.
- [13] Majhail NS, Weisdorf DJ, Defor TE, Miller JS, McGlave PB, Slungaard A, et al. Long-term results of autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2006;12(10):1065-72. Epub 2006/11/07.
- [14] Aisenberg AC. Problems in Hodgkin's disease management. *Blood*. 1999;93(3):761-79. Epub 1999/01/28.
- [15] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 153 – Dossierbewertung Brentuximab Vedotin gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Auftrag: G12-05. 2013. [Zugriffsdatum 20. 4. 17] Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-183/Bewertung%20Therapiekosten_Patientenzahlen_IQWiG.pdf
- [16] 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.
- [17] Younes A, K. GA, E. SS, M. AS, D. RJ, Savage KJ, et al. Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(18):2183-9.
- [18] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Hodgkin Lymphom Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Berlin: DGHO; 2016; [Zugriffsdatum 20. 4. 17] Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/hodgkin-lymphom/@@view/html/index.html>.
- [19] Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung und Erwerbstätigkeit. Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. 2016. [Zugriffsdatum 20. 4. 17] Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Bevoelkerungsfortschreibung2010130157004.pdf?__blob=publicationFile

5.4 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Datum	24. April 2017
Stellungnahme zu	Nivolumab (Hodgkin Lymphom)
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

GHSG German Hodgkin Study Group

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>In diesem sechsten Verfahren einer frühen Nutzenbewertung zu Nivolumab (Opdivo®) wird der Immuncheckpoint-Inhibitor in der Therapie von Patienten mit refraktärem/rezidiviertem Hodgkin Lymphom (HL) nach autologer Stammzelltransplantation (ASZT) und nach Therapie mit Brentuximab Vedotin bewertet. 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"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subpopulationen</th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>geeignet für erneute Stammzelltransplantation (SZT)</td> <td>Allogene SZT oder Hochdosischemotherapie mit autologer SZT</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>nicht geeignet für erneute Stammzelltransplantation (SZT)</td> <td>nach Maßgabe des Arztes</td> <td>nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>				Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	geeignet für erneute Stammzelltransplantation (SZT)	Allogene SZT oder Hochdosischemotherapie mit autologer SZT	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	nicht geeignet für erneute Stammzelltransplantation (SZT)	nach Maßgabe des Arztes	nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.	
Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer			IQWiG																							
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																							
geeignet für erneute Stammzelltransplantation (SZT)	Allogene SZT oder Hochdosischemotherapie mit autologer SZT	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-																							
nicht geeignet für erneute Stammzelltransplantation (SZT)	nach Maßgabe des Arztes	nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-																							

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>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Gruppe der Patienten mit rezidiviertem 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. • Zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes. • Für die Beurteilung des Zusatznutzens liegen Daten von Kohorten aus Phase I- und II-Studien vor. • Nivolumab führt zu Remissionsraten von 65–90% mit einer progressionsfreien Überlebenszeit von über einem Jahr und einer 1-Jahres-Überlebensrate >90%. Nivolumab verbessert die klinische Symptomatik und die allgemeine Lebensqualität. • Die Nebenwirkungsrate ist viel niedriger als unter Therapieoptionen wie allogener Stammzelltransplantation, Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation oder Brentuximab Vedotin. <p>Der Vergleich von Nivolumab mit anderen Therapieformen ist in dieser Situation schwierig, da es keine singuläre Standardtherapie gibt. Die Optionen reichen von allogener Stammzelltransplantation über eine erneute Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bis zu Monochemotherapien oder Best Supportive Care. Entscheidungskriterien sind Symptomatik, Alter, Allgemeinzustand, Dauer der vorherigen Remission, Verträglichkeit der vorherigen Hochdosistherapie, Ansprechen auf eine Rezidivtherapie und die Verfügbarkeit eines allogenen Stammzellspenders.</p> <p>Im indirekten Vergleich ist Nivolumab bei dieser sehr heterogenen Patientenpopulation wirksamer und besser verträglich als andere Therapieoptionen.</p>	
<p>2. Einleitung</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>Das Hodgkin-Lymphom ist eine maligne Erkrankung des lymphatischen Systems [1]. 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 [2].</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 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.</p> <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.</p> <p>Nur etwa die Hälfte aller Hochdosischemotherapie-fähigen Patienten kommt jedoch in eine dauerhafte Remission. Das heißt, dass jeder zweite Patient trotz der Intervention erneut rezidiert. Die Prognose dieser Patienten war bis</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>vor kurzem trotz ihres noch immer jungen Alters außerordentlich schlecht mit einer mittleren Überlebenszeit von 1,3 Jahren [3].</p> <p>In dieser Situation ist Brentuximab Vedotin zugelassen und wird seitdem als Standardtherapie eingesetzt. Die Zulassung beruht auf einer Phase II Studie an 102 Patienten, in der die Gesamtansprechrate bei 74% und das mediane PFS bei 5,6 Monaten lag [4]. Zu den Optionen in der Remission nach Brentuximab Vedotin gehört insbesondere die allogene Stammzelltransplantation. Das tatsächliche kurative Potential dieser Intervention kann aufgrund der vorliegenden Daten noch nicht abschließend beurteilt werden [5].</p> <p>Nach Versagen von Brentuximab Vedotin gibt es keine Standardtherapie. Die Auswahl der Therapie soll den Gesamtzustand des Patienten sowie die bisherigen Therapien und vorliegende Begleiterkrankungen berücksichtigen.</p> <p>Nivolumab ist ein monoklonaler Anti-PD-1 Antikörper. Nivolumab blockiert die PD-1/PD-L vermittelte Inhibition aktivierter T-Zellen und verstärkt die autologe Immunreaktion. Nivolumab ist zugelassen für die Therapie des fortgeschrittenen Melanoms als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab, des metastasierten NSCLC mit Plattenepithelhistologie, des metastasierten NSCLC mit Nicht-Plattenepithelhistologie und des metastasierten Nierenzellkarzinoms. 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 [6].</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 [7]. 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 Nivolumab bei Patienten mit Hodgkin Lymphom sind in Tabelle 2 zusammengefasst.									
Tabelle 2: Nivolumab bei Patienten mit rezidiertem/refraktärem Hodgkin Lymphom									
Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜL ⁴		
Checkmate 39 (CA209-039) [8]	nach autologer SZT ⁵ oder >2 Vortherapien	-	Nivolumab	23	87	12,7 Monate	93,3 % ⁷		
Checkmate 205 (CA209-205) A [9]	nach autologer SZT, kein Brentuximab Vedotin	-	Nivolumab	63	-	-	-		
Checkmate 205 (CA209-205) B [9, 10]	nach autologer SZT und Brentuximab Vedotin	-	Nivolumab	80	67,5	14,8 Monate	94,9 % ⁷		
Checkmate 205 (CA209-205) C [9]	nach autologer SZT / Brentuximab Vedotin (Reihenfolge variabel)	-	Nivolumab	100	-	11,2 Monate	93,9 % ⁸		
<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;</p> <p>Die German Hodgkin Study Group und das Kölner Zentrum können die publizierten Daten aus eigener Erfahrung im Rahmen der CA209-205-Zulassungsstudie für Nivolumab bei Patienten mit rezidiertem und refraktärem Hodgkin-Lymphom bestätigen. Insgesamt wurden am Kölner Zentrum 30 Patienten in die Checkmate 205-Zulassungsstudie</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>eingeschlossen; diese waren in der Regel refraktär oder primär progredient und hatten bis zu 10 verschiedene Therapielinien erhalten. 8 der 30 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 %.</p> <p>Die hohen, anhaltenden Remissionsraten und das akzeptable Sicherheitsprofil haben im Mai 2016 zur Zulassung von Nivolumab beim rezidivierten/refraktären Hodgkin Lymphom nach autologer Stammzelltransplantation sowie Therapie mit Brentuximab Vedotin durch die FDA und im November 2016 durch die EMA geführt.</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 Nivolumab</p> <p>4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die Festlegungen der zweckmäßigen Vergleichstherapien im Sinne einer Standardtherapie sind für uns nicht nachvollziehbar.</p> <p>Bei Patienten, die für eine zweite Stammzelltransplantation geeignet sind, wurde eine Hochdosistherapie mit erneuter autologer Stammzelltransplantation oder eine allogene Stammzelltransplantation als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Aus klinischer Sicht gehören die Formen der Stammzelltransplantationen zu den Therapieoptionen, können jedoch nicht als Standard festgelegt werden. In der Uniklinik Köln wurde seit 01/2005 bis 12/2016 insgesamt 307 Patienten mit Rezidiv eines Hodgkin Lymphoms autolog transplantiert (data on file, UKK). Kein einziger dieser 307 Patienten erhielt eine zweite autologe Transplantation. Die allogene Stammzelltransplantation als potentiell zweite Transplantation ist wesentlich von einer Reihe unbeeinflussbarer Faktoren abhängig. Neben den Krankheitskriterien spielen hier auch Faktoren wie Alter, Allgemeinzustand, Dauer der vorherigen Remission, Verträglichkeit der vorherigen Hochdosistherapie und die Verfügbarkeit eines allogenen Stammzellspenders eine wichtige Rolle. Insbesondere das Nicht-Erreichen einer kompletten Remission vor der allogenen Stamm-</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 Stammzell-transplantation) <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 kommen“ und „Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen“.</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>zelltransplantation ist ein Risikofaktor, neben dem Alter (> 30 Jahre) und dem Allgemeinzustand. Zusammenfassend wird die allogene Stammzelltransplantation bevorzugt in einem selektionierten Kollektiv von jungen Patienten in sehr gutem Allgemeinzustand und minimaler Krankheitslast durchgeführt.</p> <p>Aus klinischer Sicht ist die Therapieentscheidung in dem gesamten, sehr heterogenen Kollektiv der Patienten im zweiten Rezidiv eines Hodgkin Lymphoms individuell. Für diese Indikation ist eine „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ die zweckmäßige Vergleichstherapie, in Übereinstimmung mit der klinischen Praxis.</p>	<p>Unter Würdigung der von klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren vorgetragene Argumente und Einblicke in die Versorgungsrealität wird von dieser Unterteilung im vorliegenden Beschluss 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.</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. Demzufolge wird für die gesamte Patientenpopulation laut vorliegendem Anwendungsgebiet die „Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien“ als</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)
		zweckmäßige Vergleichstherapie dem vorliegenden Beschluss 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 Nivolumab bleibt hiervon unberührt.
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Wesentliche Grundlage der Nutzenbewertung ist CA209-205, eine internationale, offene, nicht-randomisierte Phase-II-Studie bei 243 Patienten nach autologer Stammzelltransplantation. Die Studie gliedert sich in drei Kohorten:</p> <p><u>Studie CA209-205, Kohorte A</u></p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

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. Die Daten wurden bisher nicht publiziert. Im Dossier sind die Ergebnisse ebenfalls nicht enthalten, da sie nicht der Zulassung „nach Therapie mit Brentuximab Vedotin“ entsprechen.</p> <p><u>Studie CA209-205, Kohorte B</u></p> <p>Eingeschlossen wurden Patienten nach autologer Stammzelltransplantation und nach Therapie mit Brentuximab Vedotin. Die Daten wurden publiziert [10], und aktualisiert auf dem Kongress der American Society for Hematology im Dezember 2016 präsentiert [11].</p> <p><u>Studie CA209-205, Kohorte C</u></p> <p>In diese Kohorte wurden Patienten eingeschlossen, die in unterschiedlichen Krankheitsstadien und in variabler oder nicht sicher nachvollziehbarer Reihenfolge eine autologe Stammzelltransplantation und Brentuximab Vedotin erhielten. Der pharmazeutische Unternehmer hat aus dieser Kohorte die 57 Patienten zusätzlich analysiert, die wie Patienten in Kohorte B behandelt wurden.</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><u>Studie CA209-039</u></p> <p>Diese im Jahr 2015 im New England Journal of Medicine publizierte Phase I-Studie mit insgesamt 23 Patienten enthielt auch 15 Patienten mit Hodgkin Lymphom, die wie die Patienten in Kohorte B der Studie CA209-039 behandelt wurden und werden im Dossier des pharmazeutischen Herstellers bei der Wirksamkeit von Nivolumab gemeinsam ausgewertet.</p> <p>Auch deutsche Zentren nahmen an der Studie CA209-205 teil. Die Kohorte B und die Ergebnisse der Studie CA209-039 wurde in Peer-Review-Journals publiziert [8, 10].</p> <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 39 Jahren. Die Gesamtüberlebenszeit war nicht der primäre Endpunkt der Zulassungsstudie.</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>In den verschiedenen Studien und Kohorten war die mediane Gesamtüberlebenszeit zum Zeitpunkt der Auswertung nicht erreicht.</p> <p>Die GHSG hat die Datenbasis aus den Erstlinien-Therapiestudien HD7 bis HD15 und den Rezidivstudien HDR1 und HDR2 analysiert mit der Frage der Gesamtüberlebenszeit von Patienten, die mindestens ein drittes Rezidiv erlitten haben [12]. Unter 12.584 Patienten konnten wir insgesamt 69 Patienten in dieser Situation identifizieren. Nach 12 Monaten betrug das Gesamtüberleben 73,2% (95%>CI 62,6% - 83,8%), was im Vergleich zu den mit Nivolumab publizierten Ergebnissen deutlich schlechter ist.</p>	
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</p> <p>Der Median des progressionsfreien Überlebens (PFÜ) lag in den verschiedenen Kohorten zwischen 11,2 und 14,8 Monaten. Der pharmazeutische Unternehmer vergleicht dieses Ergebnis mit dem einer retrospektiven Analyse von Patienten mit rezidiviertem Hodgkin Lymphom [12]. Alle Patienten der Vergleichsgruppe hatten Brentuximab Vedotin erhalten, 71% auch eine autologe Stammzelltransplantation. Patienten erhielten im erneuten Rezidiv eine Therapie nach Maßgabe des Arztes</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)
	bzw. des Zentrums. In dieser Analyse an 100 Patienten lag das mittlere progressionsfreie Überleben bei 3,5 Monaten. Dieser Vergleich gibt ein Gefühl für die Wirksamkeit von Nivolumab. Schwächen dieser Vergleichsgruppe aus dem M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA sind die Monozentrizität, das jüngere Alter der Patienten (31 vs 38 Jahre), die retrospektive Analyse und der hohe Anteil von Patienten mit einer experimentellen Therapie.	
	<p>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</p> <p>Die Remissionsraten liegen zwischen 67,5 und 95%, in der Mehrheit partielle Remissionen. In der gepoolten Analyse des pharmazeutischen Unternehmers für Patienten nach ASZT und Brentuximab Vedotin erreichten 13 von 152 Patienten (8,6%) eine komplette Remission.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Erfreulicherweise wurden in dieser nicht-randomisierter Studie umfangreiche Daten zur Lebensqualität mittels validierter Fragebögen erhoben. Die mittlere Veränderung der Scores im Krankheitsverlauf betrug 19,1 (Standardabweichung 3,1) für den EQ-5D VAS und 7,6 (Standardabweichung 2,3) für den EOLRTC QLQ-C30. Die Verbesserungen betrafen Fatigue, Dyspnoe, Appetitverlust, körperliche und soziale Aktivitäten. Patienten ohne B Symptomatik zeigten signifikant geringere Verbesserungen der Lebensqualität. Die Ergebnisse wurden separat ausgewertet</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

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)
	auf dem Kongress der American Society for Hematology im Dezember 2016 präsentiert [12].	
	<p>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</p> <p>Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten unter Therapie mit Nivolumab auftraten, waren Neutropenie (5%) und Erhöhung der Lipase. Als häufigste aller Nebenwirkungen trat Fieber (4%) auf.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<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 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 Ni-</p>	<p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Der Vergleich einzelner Arme aus den beschriebenen Studien ist aus den im Folgenden beschriebenen Gründen nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p> <p><u>Eignung der Patientenpopulation der Studie Cheah 2016</u></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>volumab zu sehr hohen Remissionsraten und einer progressionsfreien Überlebenszeit von mehr als 1 Jahr. Nivolumab hat direkten Einfluss auf die Lebensqualität.</p> <p>Der Vergleich mit anderen Therapieformen ist in dieser Situation schwierig. Andere Therapieformen reichen von allogener Stammzelltransplantation über eine erneute Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bis zu Monochemotherapien oder Best Supportive Care. Entscheidungskriterien sind Symptomatik, Alter, Allgemeinzustand, Dauer der vorherigen Remission, Verträglichkeit der vorherigen Hochdosistherapie und die Verfügbarkeit eines allogenen Stammzellspenders.</p> <p>Im indirekten Vergleich von Nivolumab mit anderen Therapieformen ergibt sich dieses Bild:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Daten zum progressionsfreien Überleben unter Nivolumab sind deutlich besser als die zu Brentuximab Vedotin, dem bisher wirksamsten Medikament. Das mediane PFÜ liegt bei 14-15 Monaten unter Nivolumab gegenüber 5,6 Monaten unter Brentuximab Vedotin. 	<p>Der pharmazeutische Unternehmer weist nicht nach, dass die Population der Studie Cheah 2016 geeignet ist, um Aussagen zum Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p> <p>Es ist unklar, wie viele der Patienten die erforderliche Vorbehandlung (ASCT gefolgt von einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin) erhielten. Des Weiteren ist der Publikation Cheah 2016 zu entnehmen, dass ein relevanter Teil der Patienten mit im Anwendungsgebiet nicht zugelassenen Wirkstoffen behandelt wurde.</p> <p>Die Vergleichbarkeit der Cheah-Studie 2016 mit den Nivolumab-Studien ist weiter dadurch eingeschränkt, dass die Patienten in der Cheah-Studie 2016 ca. 5 bis 6 Jahre jünger sind als die Patienten in den Nivolumab-Studien und dass ein relativ großer Patientenanteil in der Cheah Studie 2016 mit experimentellen Therapien behandelt wurde, die schwierig zu quantifizieren sind.</p> <p><u>Kein Nachweis der Ähnlichkeit der Studienpopulationen</u></p> <p>Da der pharmazeutische Unternehmer weder zu den Nivolumab-Studien noch zur Studie Cheah 2016 Daten für die jeweils interessierende Teilpopulation (Patienten, die nach einer ASCT und anschließenden Behandlung</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)
	<ul style="list-style-type: none"> - Die Daten zum Vergleich der Gesamtüberlebenszeit unter Nivolumab gegenüber dem Gesamtkollektiv der GHSG-Patienten im dritten Rezidiv zeigen eine deutlich höhere Überlebensrate nach 12 Monaten mit >90% versus 73,2%. <p>Nivolumab ist ein hoch wirksames Arzneimittel bei Patienten im mindestens dritten Rezidiv oder bei Refraktärität eines Hodgkin Lymphoms. Nivolumab ist gut verträglich. Die Unterschiede bei den Nebenwirkungen sind extrem im Vergleich zur allogenen Stammzelltransplantation und im Vergleich zur Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation.</p>	<p>mit Brentuximab Vedotin refraktär waren oder ein Rezidiv aufwiesen) vorlegt, weist er nicht nach, dass die interessierenden Teilpopulationen dieser Studien ausreichend ähnlich sind.</p> <p><u>Endpunkte und Effekte</u></p> <p>Des Weiteren liegen nicht für alle patientenrelevanten Endpunkte Auswertungen zum Vergleich von Nivolumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Außerdem liegen die Effekte nicht in einer Größenordnung, dass sie nicht auch allein durch die Einwirkung von verzerrenden Faktoren erklärbar sein könnten.</p> <p><u>Gesamtbewertung / Fazit</u></p> <p>Da insgesamt keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab vorliegen, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</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. Younes A, Gopal A, Smith SE et al.: Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 30:2183-2189, 2012. DOI: [10.1200/JCO.2011.38.0410](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.0410)
5. Sureda A, Canals C, Arranz R, et al.: *Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-ALLO study - a prospective clinical trial by the Grupo Espanol de Linfomas/Trasplante de Medula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Haematologica* 97:310-317, 2012. DOI: [10.3324/haematol.2011.045757](https://doi.org/10.3324/haematol.2011.045757)
6. 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)
7. 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)
8. Ansell, S. M., Lesokhin, A. M., Borrello, I et al.: PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma; *New England J Med* 372:311-319, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1411087](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411087)
9. Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/272/#tab/dossier>
10. Timmerman J, Engert A, Younes A et al.: Checkmate 205 update with minimum 12-month follow up: A phase 2 Study of nivolumab in patients with relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. American Society for Hematology Abstract 1831, 2016. <https://ash.confex.com/ash/2016/webprogram/Paper91722.html>
11. Engert A, Taylor F, Bennett B et al.: Patient subgroup analysis of quality-of-life outcomes in Checkmate 205, a phase 2 study of nivolumab in patients with classical Hodgkin lymphoma. American Society for Hematology Abstract 1110, 2016. <https://ash.confex.com/ash/2016/webprogram/Paper91142.html>
12. Cheah CY, Chihara D, Horowitz S et al.: Patients with classical Hodgkin lymphoma experiencing disease progression after treatment with brentuximab vedotin have poor outcomes. *Ann Oncol* 27:1317-1323, 2016. DOI: [10.1093/annonc/mdw169](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw169)
13. Bröckelmann PJ, Müller H, Kücüksarioglan E et al.: Disease characteristics and survival after 3rd relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma: an analysis of the German Hodgkin Study Group. EHA 2017, submitted)

5.5 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	24.04.2017
Stellungnahme zu	Nivolumab (Opdivo®)
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 3. April 2017 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für das neue Anwendungsgebiet von Nivolumab (Opdivo®) von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA veröffentlicht.</p> <p>Nivolumab im neuen Anwendungsgebiet ist indiziert zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA für (1.) Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation infrage kommen ASCT oder HDCT (Hochdosischemotherapie) gefolgt von ASCT fest. Für (2.) Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen, legte der G-BA eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien als zweckmäßige Vergleichstherapie fest.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung unterscheidet das IQWiG zwei Fragestellungen, die sich auf der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergeben. Für beide Fragestellungen sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt. Für (1.) wurden keine geeigneten Daten für einen direkten oder indirekten Vergleich identifiziert. Für (2.) legte</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>der Hersteller einen nicht adjustierten indirekten Vergleich vor, der jedoch vom IQWiG aus mehreren Gründen (Patientencharakteristika, Ergebnisse nicht für alle patientenrelevanten Endpunkte, keine dramatischen Effekte) abgelehnt wurde.</p>	
<p>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht hinreichend nachvollziehbar</p> <p>Generell ist anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar transparente und damit begrüßenswerte 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 Auslegung 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>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>Anwendbarkeit der bestverfügbaren Evidenz in besonderen Versorgungssituationen</p> <p>Für den Nachweis des Zusatznutzens reichte der Hersteller die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studien sowie einen nicht adjustierten indirekten Vergleich ein. Nach Auffassung des IQWiG liegen jedoch damit keine relevanten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor.</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 nach einer autologen Stammzelltransplantation und Behandlung mit Brentuximab Vedotin sollte der G-BA unter Einbeziehung des externen Sachverständigen bzw. unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität angemessen prüfen, in welchem Umfang medizinische Sachgründe bestehen, die es rechtfertigen würden, die vorliegenden Daten ausnahmsweise zur Bewertung des Zusatznutzens heranzuziehen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literatur:

Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C (Dezember 2016); https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2016/11/2016-AG4-Therapie-Leitlinie-Hepatitis-C_23.11.2016_FINAL.pdf

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Nivolumab (nAWG)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. Mai 2017
von 10.00 Uhr bis 11.25 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Kupas
Herr Neugebauer
Frau Plesnila-Frank
Frau Dr. Schreiner

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH:**

Frau Auracher
Herr Dr. Kaskel

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG:**

Herr Hahn
Frau Rancea

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Borchmann
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller (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, herzlich willkommen hier beim Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Seien Sie froh, dass Sie hier sind: Hier ist geheizt, draußen ist es kalt. Das sollte aber nicht dazu führen, dass Sie die Anwesenheit hier nutzen, um sich den ganzen Tag zu wärmen. Wir sollten schon versuchen, nach einer Stunde fertig zu sein.

Ich begrüße Sie ganz herzlich zum mündlichen Anhörungstermin im Stellungnahmeverfahren Nivolumab zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms hier in Nutzenbewertung nach 35 a. Basis des heutigen Termins ist unter anderem die IQWiG-Dossierbewertung vom 30.03.2017, die Ihnen hinlänglich bekannt ist. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellungnahmen abgegeben: zum einen Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG, dann die DGHO, dann MSD SHARP & DOHME, dann Takeda und der vfa.

Ich begrüße zur heutigen Anhörung zum einen Herrn Neugebauer – der ist gesehen worden und ist anwesend –, dann Frau Dr. Kupas – auch gesehen worden und anwesend –, dann Frau Plesnila-Frank – auch da –, dann Frau Dr. Schreiner – auch da –, dann von der DGHO Herrn Prof. Dr. Wörmann und Herrn Prof. Dr. Borchmann – auch beide anwesend –, dann von MSD Frau Auracher – auch da – und von MSD ebenfalls Herrn Dr. Kaskel – ja –, dann von Takeda, Herrn Hahn – in der Ecke – und Frau Rancea – auch da – und die Herren Dr. Rasch und Dr. Werner vom vfa – alle anwesend. Es ist niemand nicht aufgerufen worden. – Seien Sie herzlich willkommen.

Wie üblich ein verfahrensleitender Hinweis an dieser Stelle: Wir führen Wortprotokoll, deshalb Namen, entsendendes Unternehmen, Fachgesellschaft etc. pp. nennen, bevor Sie das Wort ergreifen.

Wir sollten uns heute neben den Punkten, die Sie adressieren, über die Fragestellungen unterhalten, welche Therapieoptionen entsprechend der klinischen Praxis für Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-III-Lymphom nach drei Rezidiven bestehen, wie die Auswertungen mit dem nachgereichten neuen Datenschnitt zur Nivolumab-Studie 205 im Vergleich zu den bisherigen Daten zu werten sind und wie die zwölf Monate Überlebensrate und das Nebenwirkungsprofil von Nivolumab im Vergleich zu anderen Therapieoptionen bei rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom zu werten sind. Hier hatte insbesondere die DGHO in ihrer Stellungnahme darauf hingewiesen, dass die Unterschiede, soweit die Terminologie, „extrem“ seien. Das ist sicherlich ein wichtiger Punkt. Aber wie gesagt, alles andere steht natürlich auch hier auf der Tagesordnung, wenn es aus Ihrer Sicht oder aus Sicht der Bänke angesprochen werden sollte.

Ich würde dann Ihnen – ich nehme an, Sie machen das, Herr Neugebauer – zunächst die Möglichkeit geben, kurz einzuführen und zu den wesentlichen Punkten der IQWiG-Dossierbewertung Stellung zu nehmen. Bitte schön, Herr Neugebauer, BMS, Sie haben das Wort.

Herr Neugebauer (BMS): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Meine sehr verehrten Damen und Herren! Vorab vielen Dank dafür, dass wir hier die Gelegenheit bekommen, noch einmal kurz – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Können Sie ein bisschen näher an das Mikrofon herangehen?

Herr Neugebauer (BMS): Geht es so besser? Ist es so zu verstehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ja.

Herr Neugebauer (BMS): Schon einmal vorab herzlichen Dank, dass Sie uns hier die Gelegenheit geben, ein paar Worte als Eingangsstatement zu sagen. Doch bevor ich loslege, darf ich erst einmal kurz mein Team vorstellen. Wir fangen links außen an: Das ist Frau Dr. Schreiner, sie steht Ihnen für die medizinischen Fragen zur Verfügung; daneben – eben schon vorgestellt – Frau Plesnila, sie wird Ihre Fragen hinsichtlich der Kostenaspekte und Epidemiologie beantworten; und meiner Rechten – eben auch schon vorgestellt – Frau Dr. Kupas, sie wird die Fragen zur Biostatistik und zu dem historischen Vergleich beantworten.

Mein Name ist Jörg Neugebauer. Ich habe unter anderem in der Geschäftsleitung Bristol Myers Deutschland den Bereich AMNOG zu verantworten und bin auch in dieser Funktion heute hier.

Opdivo ist, denke ich, uns allen ein Begriff. Diese Substanz hat bereits in fünf Indikationen die frühe Nutzenbewertung durchlaufen und ist in diesem Gremium hier wahrscheinlich besser bekannt als jede andere Substanz; wir sind heute zum sechsten Mal hier. Viermal haben Sie als Gemeinsamer Bundesausschuss einen beträchtlichen Zusatznutzen zumindest in einer Subgruppe vergeben. Ich denke, man kann sagen, dass es in der Immunonkologie, deren führender Vertreter Nivolumab seit wenigen Jahren ist, die aussichtsreichste Therapieoption bei fortgeschrittenem und häufig auch bereits metastasierendem Krebs geworden ist.

Meine Damen und Herren, heute geht es aber um Nivolumab in der Indikation Hodgkin-Lymphom. Es ist eine sehr seltene Erkrankung, und jährlich werden in Deutschland nur circa 2.400 Patienten mit Hodgkin-Lymphom diagnostiziert. Das sind drei von 100.000 Menschen, also eine sogenannte Orphan-Indikation. Häufig sind sehr junge Menschen betroffen. Ein erster Altersschnitt oder Gipfel liegt zwischen 15 und 35 Jahren. Es ist sicherlich positiv zu vermerken, dass die Erstlinien-Chemotherapie sehr effektiv ist und über 80 Prozent der Patienten mit dieser geheilt werden können.

Patienten – Sie hatten es vorhin angesprochen, dazu auch die Fragen –, die ein Rezidiv erhalten, bekommen, sofern sie geeignet sind, eine autologe Stammzelltransplantation. Durch diese können nochmals circa 50 Prozent geheilt werden. Nivolumab hat die Zulassung zur Behandlung erwachsener Patienten nach einer autologen Stammzelltransplantation und dem seit wenigen Jahren zugelassenen Brentuximab Vedotin. Insofern sprechen wir heute über Patienten – das ist wichtig zu sagen –, die bereits mehrere Rückfälle erlitten und eine sehr schlechte Prognose haben, und zwar nicht nur aufgrund der voranschreitenden Krebserkrankung, sondern weil es insbesondere keine weiteren Therapieoptionen gibt. Das heißt, der Einsatz von individuellen Therapiealternativen ist sehr limitiert. Aber glücklicherweise sind vom mehrfachen Wiederauftreten der Erkrankung nur sehr, sehr wenige Patienten betroffen. In unserem Dossier haben wir insgesamt 92 Patienten abgeleitet, die für Nivolumab infrage kommen.

Ich denke, man kann sagen, dass es eine besondere Herausforderung ist, in einer so späten Therapielinie positive Effekte bei einem akzeptablen Nebenwirkungsprofil zeigen zu können. Ich bin überzeugt, dass das Nivolumab an dieser Stelle gelungen ist.

Wenn wir uns das einmal anschauen – Herr Professor Hecken, Sie hatten die Studien angesprochen –: Nivolumab wurde basierend auf zwei einarmigen Studien zugelassen. Wir nennen sie 205 und die 039. Die Studie 205 ist eine Phase-2-Studie mit vier Kohorten, wobei nur die Kohorten B und C für die Zulassung relevant waren. Aus der Phase 1 der 039 haben wir zusätzlich alle 15 Patienten im Anwendungsgebiet selektiert, um den Pool der Patienten zu vergrößern, die eine autologe Stammzelltransplantation und Brentuximab Vedotin erhalten haben.

Ich bin mir sicher, Sie werden Überlegungen angestellt haben und uns daraufhin die Frage stellen – das ist uns auch klar –, warum das nur einarmige Studien sind. Dazu werden wir sicherlich später noch

kommen. Es ist eine Entscheidung. Ich hoffe, ich werde sie Ihnen jetzt gleich und auch in der Diskussion ein bisschen näherbringen können. Ich möchte dazu Folgendes sagen: Die Effekte, die sich beim mehrfach vorbehandelten Hodgkin-Lymphom bereits in Phase 2 der Studien zeigten, waren für uns zumindest so überzeugend, dass wir eine Zulassung beantragt und auch erhalten haben. Zudem spielen sicherlich – das ist ebenfalls relevant – auch für die wenigen Patienten mit dieser Erkrankung die Schwierigkeiten, die die Rekrutierung einer RCT bedeutet hätten, eine große Rolle.

Zu Nivolumab ist zu sagen, dass das Risiko, also das Nebenwirkungsprofil bereits sehr gut beschrieben ist. Bereits 10.000 Patienten allein in Deutschland wurden oder werden mit dieser Substanz in Studien oder auch schon in zugelassenen Indikationen behandelt. Das heißt also, auf der Sicherheitsseite liegen bei Weitem mehr Daten vor, als in einer klassischen RCT je hätten gesammelt werden können.

Nun zur Wirksamkeit von Nivolumab bei fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom. Wir sind der Meinung, dass Nivolumab beim Ansprechen, beim PFS und beim Overall Survival überaus gute Werte zeigen konnte. In Bezug auf Überleben konnten wir die Verbesserung gegenüber anderen Therapien auch in einem historischen Vergleich zeigen. Wenngleich ich weiß – ich betone es –, dass der historische Vergleich bei Ihnen auf der Agenda nicht ganz oben steht, sondern sicherlich immer wieder kritisch beäugt wird, wurde gezeigt: Das ist die bestmögliche Evidenz. Deswegen haben wir ihn herangezogen. Dazu können wir im Anschluss gerne noch ins Detail einsteigen.

Zusätzlich – das scheint mir auch sehr wichtig – konnte in der 205-Studie gezeigt werden, dass die Lebensqualität der überwiegenden Anzahl von Patienten in vielen Kategorien der gängigen Fragebögen gegenüber den Baseline-Werten verbessert werden konnte. Wir sind der Meinung, dass die positiven Lebensqualitätsdaten in Anbetracht der späten Therapielinie und der progressiven Erkrankung sehr bemerkenswert sind und zusätzlich für den Einsatz von Nivolumab sprechen. Aus unserer Sicht ist erfreulich, dass die Lebensqualität bereits in der vorliegenden Phase-2-Studie mit erhoben werden konnte.

Ich komme nun zu dem Effekt, meine Damen und Herren. Die Effekte im Überleben zusammen mit den stabilen Daten über die Lebensqualität haben uns dazu bewogen, auf einen Zusatznutzen von Nivolumab zu plädieren, und zwar gegenüber den beiden von Ihnen vergebenen und benannten Vergleichstherapien, die wir vorher eingeholt hatten.

Wie Sie wissen, hatten Sie die Patientengruppen noch einmal unterteilt, und zwar in Patienten, die für eine Stammzelltransplantation infrage kommen, und auf der anderen Seite in Patienten, die nicht für eine Stammzelltransplantation infrage kommen. Für letztere wurde „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ als zVT bestimmt. Wir leiten für beide Patientenpopulationen einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. Für die zweite Population, also für die Patienten, die nicht für eine Stammzelltransplantation infrage kommen, begründet sich der Zusatznutzen aufgrund des vorhin schon angesprochenen historischen Vergleichs, der einen deutlichen Vorteil im Überleben für Nivolumab zeigt, nämlich ein Hazard Ratio von 0,27. Ich komme nun zu der zweiten Gruppe. Für die Patienten, die noch für eine Stammzelltransplantation infrage kommen, begründen wir den Zusatznutzen von Nivolumab mit der Übertragung der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten, die gerade von mir erwähnt worden sind.

Ich weiß und betone es nochmals – es ist mir auch wichtig, dies zu sagen –: Wir haben die Anforderungen, die Sie an ein Studiendesign stellen, mit einer einarmigen Studie nicht erfüllt, und ich weiß, dass es hierzu Diskussionsbedarf gibt. Aber ich hoffe, ich konnte es in meinem Eingangsstatement ein bisschen klarer machen. Wir werden es auch nachher in der Diskussion noch klarer machen. Wir können die Situation nicht ändern. Wir haben uns für diesen Weg entschieden. In dieser Situation sitzen wir heute vor Ihnen und diskutieren. Ich hoffe, dass Sie unseren Argumenten in der Diskussion oder am

Ende Ihrer internen Diskussion so weit auch folgen können. Ich freue mich, mit Ihnen und meinem Team jetzt in die Diskussion einzusteigen; alle haben sich vorbereitet, Ihre Fragen zu beantworten, damit wir zu einer fruchtbaren Diskussion kommen werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Neugebauer. – Ich schaue in die Runde. Fragen? – Frau Müller und dann Herr Kaiser.

Frau Dr. Müller: Herr Neugebauer, ich entnehme Ihren Ausführungen, dass Sie auch keine vergleichenden Studien mehr im Anwendungsgebiet planen. Richtig? – Okay.

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

Frau Dr. Müller: Dann kommt die Frage.

Frau Dr. Schreiner (BMS): Ja, zu diesem Patientenkollektiv, das Herr Neugebauer gerade beschrieben hat, also den Patienten, die schon nach der autologen Transplantation und auch nach einer Therapie mit Brentuximab Vedotin behandelt wurden und ein Rezidiv erhalten hatten, wird keine vergleichende Studie mehr kommen; das ist richtig.

Hierzu möchte ich noch betonen, dass es sich wirklich um eine sehr seltene Lage handelt, das heißt, wir haben unter 100 Patienten im Jahr. Hinzu kommt, dass wir natürlich eine tumorbiologische Rationale haben im Hodgkin-Lymphom für die Behandlung mit Nivolumab, weil die Patienten an einem Tumor erkrankt sind, bei dem die Tumorzellen Veränderungen in einem bestimmten Chromosomenschnitt haben und das zu einer PDL-1 und PDL-2-Überexpression führt, und, wie Herr Neugebauer auch schon betont hat, haben wir bereits Sicherheitsdaten aus anderen Entitäten.

BMS wird weitere Studien im Hodgkin-Lymphom aufsetzen und hat sie schon aufgesetzt. Das sind aber andere Therapielinien. Das heißt, es läuft zum einen eine Studie für Kinder und junge Erwachsene, die im ersten Rezidiv mit klassischem Hodgkin-Lymphom sind, die eine Kombination mit Nivolumab und Brentuximab Vedotin erhalten werden. Es ist auch eine Phase 3 geplant im klassischen Hodgkin-Lymphom für Patienten, die nach einer autologen Transplantation rezidivieren oder eben nicht transplantabel sind. Auch hier wird die Kombination mit Brentuximab Vedotin gegen Brentuximab Vedotin getestet.

Noch eine Sache vielleicht: Wir haben auch das Thema allogene Transplantation. Das kam auch schon zur Sprache. Es läuft hier ein Register, eine Datenbankanalyse, in dem Patienten erfasst werden, die nach der Therapie mit Nivolumab eine allogene Transplantation erhalten haben, um eben hier die Sicherheitsaspekte weiter zu untersuchen.

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

Frau Dr. Müller: Dann schließt sich eigentlich gleich die nächste Frage an. Sie haben auf Baseline-Vergleiche, auf Vorteile rekurriert und beanspruchen einen Zusatznutzen bei den B-Symptomen und bei den nachgereichten Daten im neuen Datenschnitt bei der Lebensqualität. Jetzt ist meine Frage: Können Sie bzw. die Fachgesellschaften dazu vielleicht noch ausführen, was man in diesem Anwendungsgebiet, also in dieser späten Therapielinie, wie zugelassen, erwarten würde, wenn man nicht behandelt, wie sich also die Lebensqualität und auch die B-Symptomatik entwickeln?

An Sie als pharmazeutischer Unternehmer die Frage: Sie haben aus der 205er-Studie zum Rückgang der B-Symptome lediglich die Patienten untersucht, die bereits zur Baseline B-Symptomatik hatten, nicht jedoch die anderen. Wenn Sie vielleicht noch ein paar Worte dazu sagen könnten, was der Grund

für dieses Vorgehen war, da sich durchaus auch bei anderen Patienten unter der Therapie B-Symptome entwickeln können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für BMS? – Frau Kupas. Danach würde ich die DGHO bitten. – Frau Kupas, bitte.

Frau Dr. Kupas (BMS): Es ist richtig. Wir haben nur die Patienten untersucht, die eine B-Symptomatik an Baseline hatten und haben dann festgestellt, dass da sehr, sehr viele eine komplette Verbesserung oder einen kompletten Weggang ihrer B-Symptomatik hatten. Es wäre schön gewesen, auch einen Zeitverlauf der anderen Patienten untersuchen zu können. Jedoch hat dieser Datensatz sehr, sehr viele fehlende Werte, weil nur auf dieser Analyse der Fokus lag. Das heißt, man hätte das nicht sinnvoll interpretieren können. Deswegen haben wir diese Analyse nicht gemacht. Wir haben aber Morbidität in unseren Fragebögen untersucht, haben da mehr als 70 Prozent Rücklaufquote und sehen einen stabilen Verlauf bis Verbesserung.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben hier eine besondere Situation. Es sind drei Punkte für uns wichtig: Das Erste ist, es ist ein schon zugelassenes Präparat. Das ist anders, als bei einem Präparat, was neu getestet würde, wo wir viel vorsichtiger wären. Der zweite Punkt: Es ist eine relativ seltene Indikation, weil eben glücklicherweise so wenige Rezidive beim Hodgkin auftauchen. Das Schwierigste ist für uns in dieser Situation, dass wir in diesem dritten oder vierten Rezidiv wirklich keine Standardtherapie haben; das macht Vergleichsstudien so schwierig. Wir hatten es auch geschrieben: Der beste Vergleich wäre „Therapie nach Wahl des Arztes“. Aber dann hätten wir in einer Gruppe allogent transplantierte und nicht behandelte Patienten im Best Supportive Care, was es extrem schwierig macht und auch eine extreme Schiefelage hinsichtlich der Frage hervorruft, wer in welche Gruppe kommt. Da eine Stratifikation zu machen, wäre außerordentlich schwierig.

Die deutsche Hodgkin-Studiengruppe ist diejenige, glaube ich – das darf ich jetzt einmal sagen –, die die weltweit besten Studien und auch die besten randomisierten Studien macht. Wenn Sie einverstanden sind, würde ich Ihnen kurz beschreiben lassen, wie die schwierige Situation in diesem Rezidiv ist, und dann auch, warum Nivolumab nach unserer Meinung nicht in der Phase-3-Studie getestet werden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar. – Bitte schön. Herr Professor Borchmann.

Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO): Ich bin in der deutschen Hodgkin-Studiengruppe. Die Patienten, über die wir hier sprechen, haben bis vor Kurzem nur Chemotherapie zur Verfügung gehabt und hatten mit Chemotherapeutika, die im Übrigen auch nicht zugelassen waren, so ein Gesamtüberleben von unter einem Jahr im Rezidiv nach der Hochdosistherapie. Das hat sich ein bisschen verändert mit dem Brentuximab Vedotin, aber sagen wir mal, das ist nach wie vor nicht besonders lange. Auch das progressionsfreie Überleben – es ist ja die Standardtherapie mit Brentuximab Vedotin – nach der Hochdosistherapie lag unter sechs Monaten. Ich weiß, das progressionsfreie Überleben ist auch immer so ein Streitpunkt. In der Situation, in der wir über das dritte Rezidiv, das vierte Rezidiv einer bösartigen Krankheit reden, dann kommen das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben sehr eng zusammen; das wissen die Patienten, das wissen auch die Ärzte. Man kann nicht zehn Rezidive haben; sondern beim dritten, vierten, fünften stirbt man auch an dieser Krankheit. Deswegen ist das progressionsfreie Überleben sehr wichtig für den Patienten. Die Daten, die wir bei diesem neuen Medikament

gesehen haben, sind aus ärztlicher und auch aus Patientensicht, nehme ich einmal an, eine wirklich ganz andere Dimension.

Sie haben ja gesehen: In der 205er-Studie haben wir in Köln 30 Patienten im Rahmen dieser Studie behandelt, sodass ich auch wirklich die Erfahrung habe, wie das gelaufen ist. Da ist das progressionsfreie Überleben jetzt ja schon dreimal so lange wie in der Linie davor. Mit Brentuximab Vedotin in der Zulassung waren es knapp sechs Monate, und jetzt sind wir bei 14, 15 Monate. Das ist etwas, was man in der Onkologie im Allgemeinen nie sieht; denn mit jeder weiteren Therapielinie werden die Ergebnisse natürlich schlechter und das progressionsfreie Überleben wird kürzer. Hier aber sehen wir das Gegenteil.

Was die Nebenwirkungen betrifft, ist es genauso erstaunlich: in demselben Ausmaß erstaunlich ist; wie die Wirkung größer als das ist, was Sie erwarten, ist die Nebenwirkung wirklich geringer als das, was Sie erwarten. Das, was wir hier gesehen haben, dass die Lebensqualität unter der Therapie praktisch umgehend besser wird, das gibt es unter einer Chemotherapie nicht; das kann man so sagen. Das ist wirklich ein sehr, sehr deutlicher, ein sehr relevanter Unterschied. Patienten, die wir im Rahmen der Studie behandelt haben, sind zu einem großen Teil sogar direkt wieder in ihre Arbeit zurückgegangen. Also das ist möglich unter dieser Therapie, und das ist unter Chemotherapien gar nicht denkbar. Es ist also ein außerordentlich großer Unterschied, den wir da gesehen haben.

Die Transplantation, die jetzt als Vergleichstherapie immer noch ins Feld geführt wurde, ist hinsichtlich der Verträglichkeit in jedem Fall bedeutend anders. Es ist ja gesagt worden, vielleicht könnten die noch eine zweite autologe Transplantation machen. Das ist vielleicht möglich auf dem Papier, das ist sicherlich kein Standardverfahren. Wir haben das seit mindestens zehn Jahren mit keinem einzigen Patienten mehr gemacht. Es ist außerordentlich toxisch, sehr, sehr eingreifend für den Patienten, es sind Hochdosistherapien. Dasselbe gilt für die allogenen Transplantationen, wo es im Rahmen der Transplantationen häufig – – Wenn sie überlebt wird, häufig wird sie ja gar nicht überlebt; nur um das zu relativieren, „häufig“: 15 Prozent in diesem Kollektiv der Patienten sterben an der Intervention, das ist hier die Vergleichsintervention, und die Hälfte der überlebenden Patienten hat chronische Abstoßungsreaktionen, Graft-versus-Host Diseases, die sie dauerhaft krank machen, und 60 Prozent der Patienten mit Hodgkin-Lymphom, die allogene transplantiert werden, kriegen auch ein Rezidiv innerhalb kurzer Zeit der Erkrankung. Das heißt, wir reden hier über Therapiemaßnahmen, die, wenn man sie jetzt mit dem PD1-Antikörper vergleicht, eine wirklich vollständig andere Bedeutung für den Patienten haben, was die Belastung angeht. Das ist wirklich ganz anders, sodass aus unserer Sicht der Nutzen nicht nur offensichtlich ist, sondern auch wirklich sehr, sehr relevant.

Um auf die Frage von Frau Müller zurückzukommen, ob man hier eine randomisierte Studie durchführen könnte mit den neuen Indikationen, so wäre das außerordentlich schwierig, weil ja gar keine Vergleichstherapie zu benennen wäre, wo man Patienten aufklären könnte, dass sie an der Studie teilnehmen. Das würde ja kein Mensch machen, wo es jetzt zugelassen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Borchmann. – Frau Müller, waren damit Ihre Fragen beantwortet? – Dann bitte ich jetzt Herrn Kaiser und dann Frau Bickel.

Herr Dr. Kaiser: Vielleicht nur zu dem letzten Satz, den Sie gesagt haben, es wäre keine Studie möglich, weil es keine Vergleichstherapie gäbe; man kann natürlich als Vergleichstherapie genau diese patientenindividuelle respektive durch den Arzt bestimmte Therapie einsetzen. Das könnte man machen; solche Studien gibt es ja auch, ganz unabhängig davon, ob es aufgrund der Patientenzahl schwierig ist oder nicht. Das ist noch einmal eine andere Frage. Nur das letzte Argument, das Sie genannt haben, man kann keine Vergleichstherapie benennen, das, denke ich, ist kein Argument. Sie haben ja, bevor

es Nivolumab gab, eine Behandlung mit den Patienten durchgeführt, und diese Art der Behandlung, die Sie vorher gemacht haben, könnte die Vergleichsgruppe darstellen. Aber, ich glaube, das ist erst einmal nebensächlich, weil wir uns hier darüber unterhalten müssen, wie wir jetzt auf Basis der vorliegenden Daten eine Beurteilung vornehmen.

Sie haben es in Ihrer Stellungnahme auch geschrieben, und wir haben uns intensiv mit ebendiesen Dingen auseinandergesetzt. Wir haben also nicht gesagt, es gibt einen historischen Vergleich, es macht keinen Sinn; sondern wir haben uns die Daten, die Sie vorgelegt haben, ganz intensiv angeschaut.

Ich würde gerne einmal ganz kurz auf den Punkt Lebensqualität eingehen; dann aber insbesondere auf die nachgereichten Daten und das, was Sie zu der texanischen Studie nachgefragt haben, kommen. Zur Lebensqualität: Sie haben hier eine Vorher-/Nachher-Beobachtung, in der natürlich auch Studieneffekte nicht auszuschließen sind; ich will das einmal so ganz allgemein beschreiben. Sie haben in Ihrem Dossier argumentiert, dass es unter Nivolumab in Ihren Studien eine Verbesserung der Lebensqualität gibt, was sich insbesondere daran festmacht – das haben Sie gerade auch in Ihrem Eingangsstatement gesagt –, dass unter den verschiedenen Skalen der Lebensqualität – das sind ja verschiedene Domänen – und auch bei den Symptomen, in der Mehrheit der Lebensqualitätsdomänen als auch der Symptome mehr Patienten eine Verbesserung als eine Verschlechterung erfahren haben. Das ist in Ihrem Dossier auch richtig gewesen; mit Ihrem neuen Datenschnitt ist es genau umgekehrt.

Sie haben in Ihrem ersten Datenschnitt eine Verbesserung bei der Lebensqualität bei fünf Skalen und eine Verschlechterung bei einer Skala gehabt, also mehr Zeit, mehrheitlich Verbesserung versus mehrheitlich Verschlechterung. Jetzt ist es genau umgekehrt. Sie haben nur noch bei einer Skala mehr Patienten, die eine Verbesserung haben, als dass sie sich verschlechtern. Sie haben hier einfach einen Vorher-/Nachher-Vergleich, wo die Patienten, ich sage mal, undulieren. Und es ist völlig unklar, wie Sie das insbesondere im Vergleich zu einer anderen Therapie interpretieren wollen.

Mein Statement ist hier nicht: Das ist der Nachweis dafür, dass Nivolumab die Lebensqualität verschlechtert. Das kann man daraus nicht ableiten. Ich möchte nur darauf aufmerksam machen, dass Sie, wenn Sie das Argument, das Sie im Dossier beschrieben haben, ernst nähmen, sich selbst einholen würden und eigentlich jetzt sagen müssten: Nivolumab verschlechtert die Lebensqualität, weil die Skalenmehrheit jetzt umgekehrt ist. Aber ich glaube, ein Vorher/Nachher-Vergleich zur Lebensqualität ist eine sehr schwierige Sache.

Ich komme jetzt aber zu den nachgereichten Daten. Zum einen haben Sie einen neuen Datenschnitt nachgereicht oder ist in Ihren neuen Auswertungen ein neuer Datenschnitt eingegangen. Zum anderen haben Sie beschrieben, dass Sie zu der einarmigen Vergleichsstudie, die Sie für den historischen Vergleich herangezogen haben, die Autoren kontaktiert haben.

Zunächst zu dem nachgereichten Datenschnitt: Sie haben jetzt plötzlich – für uns ganz plötzlich und auch nicht nachvollziehbar – eine ganz andere Population gebildet, Sie haben nämlich diese zweite Kohorte der Studie 205 vollständig betrachtet, nämlich eine Reihenfolge der Therapie, die so nicht zugelassen ist. Das kann man auch dem EPAR entnehmen. Der EPAR, also der Bewertungsbericht der EMA, beschreibt ganz eindeutig eine Therapiereihenfolge: Stammzelltherapie, dann Brentuximab Vedotin und danach eine Refraktärität. Das ist die Therapiereihenfolge, die zugelassen ist. Sie haben jetzt die umgekehrte Therapiereihenfolge mit hineingenommen. – Nur als Hinweis darauf: Das haben Sie im ersten Dossier nicht gemacht. Es gibt keinerlei Anzeichen dafür, auch in unserer Bewertung nicht, dass wir gesagt hätten, das wäre irgendwie falsch. Sie machen das jetzt aus heiterem Himmel. Das verstehe ich erst einmal nicht. Man sieht, dass diese Patienten, die Sie jetzt mit hineingenommen haben, sich auch schon bei Baseline deutlich unterscheiden und auch in der weiteren Therapiefolge.

Diese Patienten bekommen nämlich in der weiteren Therapiefolge zu einem Drittel noch eine Stammzelltherapie, während das bei den anderen Patienten nur bei 10 Prozent der Fall war. Also Sie nehmen jetzt plötzlich Patienten herein, die sich ganz wesentlich von den vorherigen unterscheiden. Das ist für mich erst einmal nicht nachvollziehbar. – Das ist der eine Punkt.

Der andere Punkt ist die Nachfrage bei den Autoren der texanischen Studie. Dazu gibt es leider keinerlei Unterlagen in Ihrer Stellungnahme. Sie schreiben das nur, wir haben da nachgefragt, und machen dann eine Auswertung. Unklar bleibt: Was haben Sie nachgefragt? Unklar bleibt: Was ist genau geliefert worden? Ebenso unklar bleibt dadurch natürlich Folgendes: Wir haben mehrere Argumente benannt, die bei der Interpretation der Studie aus Texas problematisch sind, zum Beispiel zugelassene und nicht zugelassene Therapien, die Frage der Vergleichbarkeit der Studienpopulation. Diese Dinge adressieren Sie in Ihren nachgereichten Daten nicht. Uns bleibt völlig unklar, warum Sie diese Daten entweder nicht nachgefragt haben oder, wenn Sie sie nachgefragt haben, was ja sinnvoll gewesen wäre, wenn Sie sich schon auf unsere Dossierbewertung beziehen, warum Sie diese dann nicht in den Stellungnahmen, in Ihren Daten eingearbeitet haben. So bleibt es halt leider dabei, dass Sie eine neue Auswertung nachreichen, die einen großen Teil nicht zugelassener Patienten enthält, und die nachgereichten Informationen zur texanischen Studie letztendlich völlig nicht interpretierbar sind, weil unklar ist, was Sie gefragt haben und warum Sie bestimmte Dinge nicht nachgefragt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Frau Kupas, bitte schön. Jetzt haben Sie was zu tun.

Frau Dr. Kupas (BMS): Da haben Sie wohl recht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe an Ihrer Mimik gemerkt, dass Herr Kaiser, insbesondere am Anfang, da angepackt hat, wo es wehtut.

Frau Dr. Kupas (BMS): Vielleicht fangen wir mit der Lebensqualität an. Es ist gut, Herr Kaiser, dass Sie das gefragt haben. Ich hätte es eh aktiv angesprochen. Uns ist da in der Stellungnahme ein Fehler unterlaufen. Wir haben leider die zensierten Patienten in dieser Spalte und nicht die Patienten mit Ereignis. Deshalb sind es auf einmal so viel mehr mit einer Verschlechterung, obwohl es eigentlich konsistent zum Dossier sein müsste. Wir haben die Tabelle korrigiert und können sie Ihnen gerne nach der Anhörung nachreichen. Da ist einfach ein Fehler passiert; sollte nicht, ist aber leider so. Die Ergebnisse auch zum zweiten Datenschnitt sind total konsistent zum Dossier, das heißt, wir haben mehr Patienten mit einer Verbesserung als mit einer Verschlechterung über die Zeit. – Das ist zur Lebensqualität.

Dann Ihre Frage zur Therapiereihenfolge und warum wir die Patienten wie gepoolt haben: Wir hatten im Dossier als ersten Ansatz gewählt, dass wir einen möglichst homogenen Pool für unser Nivolumab haben wollten, also zuerst Stammzelltransplantation und dann Brentuximab, und dementsprechend haben wir auch die Patienten gepoolt und gegenüber Cheah verglichen und haben ein Hazard Ratio von 0,25 erhalten. Sie haben dann in Ihrem Bericht die Cheah-Population kritisiert und die Unmöglichkeit einer Zuordnung, ob erst Stammzelltransplantation, dann Brentuximab, und dann haben wir mit dem Autor Kontakt aufgenommen – dazu sage ich auch gleich gerne noch etwas – und haben dann noch zwei Pools gebildet; denn unsere Zulassung umfasst beide Richtungen. Es ist eine Und-Verknüpfung und keine feste Reihenfolge. Dann haben wir gesagt: Okay, Cheah ist relativ inhomogen, was das angeht, also machen wir den kompletten Nivolumab-Pool gegen Cheah komplett, haben diese 79 Patienten mit dokumentierter Nachfolgetherapie vom Autor erhalten und haben dann zusätzlich eine Analyse gemacht, wo wir den homogenen Pool gemacht haben, erst RCT, dann Brentuximab gegen

Cheah, erst RCT, dann Brentuximab; die Ergebnisse sind total konsistent: Wir haben bei der ersten Analyse 0,27 das Hazard Ratio, bei der anderen 0,31. Also da gibt es keine großen Unterschiede. Das war der Grund, warum wir diese verschiedenen Patientenpools eingereicht haben.

Zur Nachfrage beim Autor: Der Autor war generell nicht sehr antwortfreudig, muss ich jetzt einmal leider sagen – ich habe die Kommunikation nicht selber gemacht, aber ich habe das natürlich in Erfahrung gebracht –, und damit war unser Fokus erst einmal auf den Fragen zum OS, weil das der wichtigste Endpunkt für diesen historischen Vergleich war. Da gab es eine kurze Telefonkonferenz, an der ich aber leider nicht beteiligt war. Danach hat der Autor eine E-Mail geschrieben und auf unsere Nachfrage hin diese zwei Kaplan-Meier-Kurven für die 79 Patienten und 66 Patienten nachgeliefert. Wir haben dann noch einmal nachgefragt, ob wir auch Safety-Daten für den historischen Vergleich bekommen könnten. Da gab es leider nie eine Antwort. Es ist aber in diesen retrospektiven Analysen auch sehr schwierig, weil die Safety anders erhoben wird als in der klinischen Studie. Das wäre wahrscheinlich sowieso relativ verzerrt gewesen. Aber da haben wir leider nie eine Antwort gekriegt. Dadurch, dass der Autor einfach so wenig geantwortet hat, konnten die anderen Fragen leider nicht mehr adressiert werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Herr Kaiser. – Nur für die weitere Rednerliste: Dann habe ich die Frau Bickel, Frau Müller, Herrn Kuhn. – Bitte schön, Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Vielleicht erst einmal nur zu dem letzten Punkt mit der Nachfrage bei den Autoren. Der Punkt, den ich primär adressiert habe, war, dass erst einmal in Ihrer Stellungnahme völlig unklar bleibt, was und wie Sie nachgefragt haben. Jetzt haben Sie beschrieben, dass Sie eine Telefonkonferenz gemacht haben. Offensichtlich haben Sie die anderen Punkte, die wir ebenfalls adressiert haben, in der Telefonkonferenz nicht adressiert; Safety-Daten waren ein ganz anderer Punkt.

Innerhalb dieser Population der 79 und 66 Patienten, die Sie beschrieben haben, ist weiterhin die Frage, inwieweit diese Population tatsächlich auch der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Aber ich nehme das erst einmal so zur Kenntnis. Diese Informationen haben Sie auch nicht schriftlich nachgefragt, und sie liegen demnach für diese Gruppe nicht vor.

Frau Dr. Kupas (BMS): Wie gesagt, der Autor war wirklich nicht sehr antwortfreudig. Diese Telefonkonferenz war wohl auch sehr, sehr kurz. Daher haben wir unseren Fokus einfach auf das Wichtigste legen müssen; das war erst einmal das OS. Dann haben wir noch einmal wegen der Safety nachgefragt, weil das für uns relevant war. Da haben wir nie mehr eine Antwort gekriegt. Und dann haben wir den Rest hintenanstellen müssen, weil wir einfach priorisieren mussten, weil dieser Autor nicht geantwortet hat.

Herr Dr. Kaiser: Wenn ich vielleicht noch eine kurze Nachfrage dazu stellen kann. – Das ist mir nur gerade entfallen, ich komme gleich noch einmal.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wir nehmen zur Kenntnis: Schriftlich haben Sie von dem Autor nur eine Mail mit diesen beiden Kaplan-Meier-Kurven bekommen. Damit wir das erst einmal sauber abgearbeitet haben. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage an die Fachgesellschaften. Herr Professor Wörmann, Sie haben eben ausgeführt, dass es bislang keine Standardtherapie gab in dieser Therapielinie nach dem x-ten Rezidiv. Wie sehen Sie denn jetzt den Stellenwert von Nivolumab, nachdem das für diese Therapielinie zugelassen wurde?

Dann habe ich noch eine weitere Frage, weil Sie das eben angesprochen haben und Sie es auch in der Stellungnahme adressiert hatten, und zwar die Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ich habe Sie eben und auch Ihre Stellungnahme so verstanden, dass eine autologe Stammzelltransplantation in dieser Therapielinie eigentlich nicht mehr gemacht wird. Aber bei der allogenen Stammzelltransplantation kommt es ja darauf an, dass man einen Spender hat. Wie schätzen Sie das ein? Ist es eigentlich gerechtfertigt, dass man wirklich diese zwei Subgruppen bildet, oder müsste man die zusammenfassen? Wenn Sie uns da noch eine Antwort geben könnten.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Können wir mit der zweiten Frage anfangen, weil es die große Frage ist? Dann würde ich das Herrn Borchmann geben, weil er genau diese Daten hat, und ich würde hinterher zum Standard etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Borchmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO): Zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien. Bei der autologen Transplantation kann es sich wirklich in der Zeit allenfalls um sehr wenige Einzelfälle handeln. Die Patienten müssen nach der ersten autologen Transplantation eine sehr lange rezidivfreie Zeit gehabt haben, dass man es überhaupt macht, und müssen noch einmal Stammzellen bekommen. Das ist beides nicht selbstverständlich. Das trifft in diesem Kollektiv vielleicht auf etwa 10 Prozent der Patienten zu, und selbst bei denen sucht man eigentlich nach anderen Wegen. Es sind wirklich ausgewählte Einzelfälle. Ob man die poolt oder nicht, ist letztendlich egal, weil es so wenig sind, dass es eigentlich gar keinen Sinn macht.

Was die allogene Transplantation betrifft, gibt es, glaube ich, aus meiner Sicht in gewisser Hinsicht eine nicht ganz korrekte Vorstellung von der Versorgungsrealität. Man kann nicht sagen, dass die allogene Stammzelltransplantation eine Therapiealternative darstellt; denn die allogene Transplantation ist eine Konsolidierung einer zuvor erreichten Remission. Wenn ich einen Patienten habe, der ein Rezidiv hat, dann kann ich gar keine allogene Transplantation machen; das geht gar nicht. Vielmehr muss ich immer erst eine andere Therapie machen – das wäre dann die Vergleichssituation – und dann hoffentlich einen Erfolg haben und dann konsolidieren. Ich sage das so, weil allein dadurch schon nur sehr wenige Patienten zu der allogenen Transplantation kommen, weil mit den Mitteln, die wir heutzutage haben, kaum Patienten in eine Remission kommen, die so gut ist, dass man die dann transplantieren kann. Das ist ja schon der erste und wichtigste Flaschenhals sozusagen. Es ist also gar kein direkter Vergleich zu der Situation. Im Gegenteil, es ist jetzt so, nur, dass Sie sich das vorstellen können, wenn die Patienten jetzt Nivolumab bekommen haben und eine Remission erreichen, dann wird diskutiert, ob man sie allogene transplantieren muss oder nicht, weil wir von Nivolumab noch keine Langzeitdaten haben und nicht wissen, ob sie wirklich geheilt sind.

Das ist mehr die Situation zu dem Vergleich. Die Selektion von Patienten zur allogenen Transplantation ist sehr, sehr hoch. Es werden nur Patienten allogene transplantiert, die dann auf eine Dritt-, Viertlinie noch einmal angesprochen haben, die jung sind und die in einem guten Allgemeinzustand sind. Also „jung“ heißt wirklich jung, unter 30. Wenn irgendetwas von diesen Faktoren nicht vorliegt, dann sind die Ergebnisse so schlecht, dass man sich sehr schwertut mit der Transplantation. Es ist eine hochselektionierte Maßnahme zur Konsolidierung einer vorher erreichten Remission.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage, Frau Bickel dazu. Herr Kaiser hatte konkret dazu auch noch eine Nachfrage, bevor wir an Herrn Wörmann geben.

Frau Bickel: Eine Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Halten Sie denn die Subgruppen, die der Unterausschuss gebildet hat, für sachgerecht, oder müsste man die zusammenfassen? Das ist die zweite Frage, die ich bezüglich der zVT noch hatte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Herr Wörmann, und dann Herr Kaiser.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Subgruppen orientierten sich an der Vortherapie. Ist es das, was Sie meinen? – Ja.

Frau Bickel: Es ist ja unterschieden in Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation infrage kommen, und Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation nicht infrage kommen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Also wenn ich das offen vermute und wenn ich es richtig interpretiere: Da haben Sie bewusst, glaube ich, „allo-“ und „auto“- zusammengefasst, oder? – Ich glaube, so war es gedacht, oder?

Da es die Option ist, wie Herr Borchmann es beschrieben hat, kann man das als Option für die jungen Patienten, die geeignet sind, so nehmen. Grundsätzlich für uns breiter und der Realität entsprechender wäre wirklich die Therapie nach Entscheidung des Arztes, also sehr patientenindividualisiert. Es führt dann zu einem noch heterogeneren Patientenkollektiv, aber da wir die Gruppe der zum Beispiel allo- gen Transplantierten so schwierig definieren können, abhängig vom Spender, abhängig von der Bereitschaft des Patienten – Herr Borchmann hatte die Zahlen genannt –, 15 Prozent Mortalität ist eine hohe Angstbesetzung, je nachdem, was wir alternativ anbieten können, das macht ein sehr heterogenes Patientenkollektiv. Wir würden es klinisch zusammenfassen. Ist das die Antwort auf Ihre Frage? – Das war die Frage der Therapieempfehlung.

Unsere Reihenfolge wird weiterhin sein, Patienten im ersten Rezidiv autologe Transplantation, wenn möglich. Die nächste Möglichkeit ist Brentuximab Vedotin, die darauf folgende Möglichkeit wird jetzt sein, als Standardempfehlung Nivolumab zu machen; wir diskutieren das intensiv. Deswegen sind wir an der Studie interessiert, ob auf die Dauer Brentuximab Vedotin oder Nivolumab an dieser Position sein sollte, weil Brentuximab Vedotin effektiv ist. Wir hatten aber auch hier diskutiert, dass die Neuro- pathie durchaus auch eine langfristig limitierende Nebenwirkung sein kann. Insofern gibt es Gründe, sogar bei Gleichwertigkeit zu diskutieren, ob man nicht ein weniger toxisches Präparat haben könnte. Nivolumab scheint das bisher auch beim Hodgkin Lymphom zu sein. Aber trotzdem ist es dafür nicht zugelassen. Die Reihenfolge ist im Moment klar für die nächsten Jahre: Brentuximab Vedotin, danach Nivolumab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage dazu Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Genau zu diesem Thema: Das ist eine Frage, die auch in den Stellungnahmen auf- gekommen ist und die Sie von der Firma BMS aufgemacht haben. Ich kann die Argumentation an dieser Stelle verstehen und nachvollziehen, auch was diese Abgrenzung der beiden Gruppen angeht. Ihre Vorgehensweise ist noch nicht konsistent und deswegen löst das für mich das Problem nicht. – Was ist das Problem? Wir haben hier zwei unterschiedliche Gruppen definiert. Die eine Gruppe ist definiert als „kommt für Stammzelltherapie infrage“ – jetzt unabhängig davon, welche Art von Stammzelltherapie, so ist sie erst einmal definiert – und die andere „kommt nicht infrage“. Die Argumentation ist jetzt – das kann ich, wie gesagt, nachvollziehen –, dass in einer Situation, in der man gerade nach einer Brentuximab-Vedotin-Therapie in der Refraktärität ist oder sich nicht in einer Remission befindet, man

da im unmittelbaren Anschluss keine Stammzelltherapie durchführt, und deswegen dies in diesem Augenblick eigentlich keine Therapieoption darstellt. Das würde aber bedeuten, dass es diese erste Gruppe überhaupt nicht gibt.

Eine andere Interpretation dieser Gruppe kann sein, nachdem man eben die Patienten in eine Remission gebracht hat mit einer anderen Folgetherapie nach Brentuximab Vedotin, dass dann eine Stammzelltherapie unter allen Bedingungen, die Herr Borchmann beschrieben hat, eine Option darstellt, sicherlich nicht den Standard für alle Patienten, aber eine Therapieoption darstellt. Das ist ja sowohl in Ihrer Studie, in der Nivolumab-Studie, gewesen – auch da gab es ja Stammzelltherapien in der weiteren Folge, wenn auch in geringem Ausmaß –, aber auch in dieser Studie, die Sie aus Texas eben beschrieben haben. Da haben von denjenigen, bei denen man über die Folgetherapie Bescheid weiß, ein Drittel der Patienten noch eine Stammzelltherapie bekommen, wobei etwa wiederum zwei Drittel dieser Patienten eine allogene Stammzelltherapie bekommen haben und ein Drittel dieser Patienten eine autologe Stammzelltherapie bekommen hat. Das heißt, das stellt also eine Therapieoption dar, nicht unmittelbar im Anschluss an Brentuximab Vedotin, aber nach einer Zwischentherapie. Die Frage, glaube ich, die man beantworten muss, ist, ob diese erste Gruppe so gemeint ist, dass es eine Zwischentherapie gibt, oder ob die Gruppe nicht so gemeint ist, ob diese Gruppe dann eher in die zweite Gruppe integriert werden sollte, wobei man darauf hinweisen müsste, dass, wenn dann eine Stammzelltherapie nach einer Zwischentherapie infrage kommt, diese auch durchgeführt werden sollte, so denn die anderen Bedingungen an dieser Stelle stimmen. Das hat nämlich auch ganz viel damit zu tun, ob diese texanische Studie dann als Ganzes, oder nur als Teil für die zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet ist oder nicht. Das ist, glaube ich, eine wichtige Frage, wie man dieses „für Stammzelltherapie geeignet“ versteht, als unmittelbar zum Zeitpunkt nach Brentuximab Vedotin oder im weiteren Verlauf der Behandlung.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir hatten es so verstanden, dass es die breite Option ist, weil sie für uns so breit gesehen wird, und dann gehört zu einer allogenen Transplantation immer auch eine Induktion vorher noch einmal, um überhaupt die Bereitschaft, die Bedingungen zu schaffen, das zu tun. Das heißt, es sind tendenziell eher die Patienten, die schon eine relativ lange Remission hatten, wo man sich noch einmal eine Chemo vorstellen kann, um überhaupt eine Remission hinzukriegen.

Das Schwierige, was ich jetzt leider beantworten muss, ist Folgendes: Die Studie von Cheah, Herr Kaiser, ist im Grunde das, was wir eben diskutiert haben, nämlich therapieindividuell nach Meinung des Arztes oder nach Meinung des Zentrums. Das, was schwierig für uns ist – wir haben es, glaube ich, auch vorsichtig formuliert in der Stellungnahme –, ist: Wir glauben nicht, dass die im MD Anderson in Texas durchgeführte Therapie den Weltstandard darstellt. Wir haben dort eine Gruppe von Patienten, die alleine in dieser relativ kleinen Gruppe sieben Jahre jünger sind, als die in der jetzigen Nivolumab-Studie; die sind nur 31 Jahre. Wer nach Houston, Texas fährt, kann sich das finanziell leisten und macht den großen Aufwand, das zu tun. Ganz, ganz ungewöhnlich ist, dass relativ hohe Zahlen von zusätzlich experimentellen Therapien dort aufgeführt sind, die für uns ganz schwierig zu quantifizieren sind. Wir können das schwer miteinander vergleichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu Herr Kaiser. Sie auch dazu, Frau Bickel? – Dann muss der Herr Kuhn noch einen Moment warten. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Herr Wörmann, ich kann das nachvollziehen. Wir hatten das auch so interpretiert. Erst einmal diese erste Gruppe A, auch die Firma BMS hatte das so interpretiert in ihrem Modul 3 zur Bestimmung der Patientenzahlen; denn da haben Sie bestimmte Zahlen abgeleitet zu Folgestammzelltherapien, und da haben Sie ja nicht gesagt, diese Stammzelltherapie, die Folgestammzelltherapie, muss unmittelbar im Anschluss an Brentuximab Vedotin gegeben worden sein, sondern überhaupt. Das meinte ich mit einer etwas inkonsistenten Argumentation. Bei den Kosten bzw. den Patientenzahlen argumentieren Sie so, wie es Herr Wörmann beschrieben hat, und wie wir die Festlegung des G-BA auch interpretiert haben. Jetzt beschreiben Sie das aber als eher anders, nämlich dass man zum Zeitpunkt Brentuximab Vedotin gar keine Stammzelltherapie geben kann. Das beschreiben Sie nämlich in dem Zusammenhang, dass Sie sagen, unser Argument, etwa ein Drittel der Patienten in der texanischen Studie hat noch eine Stammzelltherapie bekommen und die müssten eigentlich dieser ersten Gruppe zugeschlagen werden, wäre hinfällig, da ja zu diesem Zeitpunkt Brentuximab-Vedotin-Versagen zu entscheiden wäre. Also, da sind Sie einfach nicht konsistent.

Sie sind da nicht alleine, Herr Wörmann, mit der Frage der Eignung dieser texanischen Studie. Es sind ein paar sehr starke Auffälligkeiten. Auch die Firma MSD hat darauf hingewiesen. Sie sagt, diese Studie wäre im Grunde genommen – jetzt nicht auf die Welt bezogen, aber auf Deutschland bezogen – nicht geeignet.

Jetzt fällt mir auch wieder meine Frage ein; sie ist mir eben wieder wegen dieser experimentellen Untersuchungen eingefallen, die zum großen Teil in der Studie sind. Dieses texanische Studienzentrum war auch ein Zentrum in Ihren Nivolumab-Studien. Sind die Patienten, die hier als mit Investigational Drug bezeichnet sind, teilweise Nivolumab-Patienten aus Ihren Nivolumab-Studien?

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

Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO): Entschuldigung, die Frage ging nicht an mich. Vielleicht sollte man die erst einmal beantworten, dann würde ich gerne etwas dazu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer will für BMS? Frau Dr. Schreiner.

Frau Dr. Schreiner (BMS): Ja, die Frage können wir so weit nicht beantworten, weil uns die Daten nicht vorliegen, ob einzelne Patienten aus dieser Subpopulation aus den Studien sind.

Herr Dr. Kaiser: Darf ich das noch ergänzen? Sie vergleichen also dann potenziell Nivolumab mit Nivolumab in Ihrem historischen Vergleich in einzelnen Fällen. Noch einmal: In der texanischen Studie ist ein großer Anteil Investigational Drugs. Dieses Zentrum – das kann man nachvollziehen aus dem Studienbericht – ist ein Zentrum in Ihren Nivolumab-Studien, und potenziell sind diese Patienten in der Analyse, die dort veröffentlicht worden sind, auch Nivolumab-Patienten; denn diese Investigational Drugs sind nicht näher spezifiziert. Das mag auch Pembrolizumab sein, weil es da auch eine aktuelle Untersuchung bzw. eine ... (akustisch unverständlich) Opinion gibt, aber das weiß man nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kupas, klären Sie uns auf? Oder machen Sie das jetzt, Herr Borchmann?

Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO): Ich glaube, das aufklären, kann ich nicht. Es ist ja insgesamt die Situation – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir drängen aber auf Aufklärung.

Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO): Es ist eine Situation, wie ganz richtig beschrieben wird, wo die Datenanlage, die es gibt, richtig feste Schlüsse gar nicht zulässt; das ist definitiv der Fall. Was wir gemacht haben, ist, wir haben in eine eigene Datenbank geguckt – die Daten sind auch in der Stellungnahme noch einmal aufgeschrieben –, die insofern prospektiv ist, als wir alle Patienten betrachtet haben, die in unserer Datenbank von den Erstlinientherapie-Studien sind, „Rezidivstudien“, wie die gelaufen sind. Da kann ich Ihre Frage beantworten, weil das Patienten sind, die kein Nivolumab bekommen haben und auch keinen anderen PD1-Antikörper, und bei denen – wir haben dann den Einjahreswert genommen – nach einem Jahr das Gesamtüberleben schon klar schlechter ist als in der Nivolumab-Zulassungsstudie, was so aus unserer Sicht der beste Vergleich ist, weil es immerhin eine konsistente Kohorte ist; denn die sind alle gleich vorbehandelt und am ehesten vergleichbar. Auch dieser Vergleich ist keine prospektive und randomisierte Studie, aber er gibt doch deutlichen Anhalt dafür, was man als Arzt erlebt. Also das ist schon deutlich anders, als das, was wir vorher hatten, wirklich deutlich anders.

Ich möchte vielleicht noch auf den Weg geben, das zu bedenken, auch wenn es mit der Sachfrage überhaupt nichts zu tun hat. Wir haben für viele Patienten die allogene Transplantation geplant und sie dann mit Nivolumab behandelt. Dann ist der Spender verfügbar und eigentlich kann man das machen; man macht das Angebot. Seitdem wir das machen – das ist schon über anderthalb Jahre so –, haben wir keinen einzigen Patienten zur allogenen Transplantation gebracht. Der Grund dafür ist, dass die Patienten das gar nicht mehr wollen, also nicht, weil wir das nicht wollen, sondern das ist eine Situation, in der man es nicht weiß. Wir sagen nicht, man muss das jetzt machen, sondern es ist eine Option, genauso wie das andere alles nach Maßgabe, es sind alles Optionen. Wenn man das in dieser Situation dann mit dem Patienten bespricht, dann ist es nach unserer Erfahrung sehr häufig so, also nach unserer Erfahrung immer, dass die Patienten sagen: Na ja, das mit der allogenen Transplantation stellen wir jetzt einmal hintenan.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kupas.

Frau Dr. Kupas (BMS): Ich versuche, vielleicht noch etwas Licht ins Dunkel zu bringen. Zum einen ist der Vergleich, den wir gemacht haben, dieses OS, ist das OS für die Therapie direkt nach Brentuximab, das heißt, nicht noch nach einer vorangegangenen Chemotherapie, um die Patienten ansprechend zu kriegen, dann eine Stammzelltransplantation, sondern direkt nach Brentuximab, so wie unsere Studie auch direkt nach Brentuximab ist. Das heißt, diesen Vergleich kann man schon machen. Man kann da sagen, gegen Investigator's Choice haben wir ein sehr, sehr gutes Hazard Ratio. Es sind 28 Patienten mit Investigational Agents dabei – das ist richtig –, die sind auch nicht weiter aufgedrösel. Wenn man jetzt annehmen würde, Nivolumab ist dabei, würde man annehmen, man hätte einen Hazard Ratio von 1. Wir kriegen ein Hazard Ratio von 0,25 heraus. Das heißt, gegenüber den anderen müssten wir dann sogar noch besser sein. Es ist also eigentlich sogar zu unseren Ungunsten verzerrt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das hat eine gewisse Schlüssigkeit. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Natürlich hat das erst einmal Schlüssigkeit, wenn es genau die gleichen Patienten sind. Die Frage ist: Es könnten natürlich ausgerechnet die Patienten sein, die bei Nivolumab früh verstorben sind; das weiß man nicht. Das ist aber eine sehr große Unwahrscheinlichkeit; das kann ich schon zugeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Wir geben hier gar nichts zu. Das wird auch nicht im Protokoll festgehalten.

(Heiterkeit)

Herr Dr. Kaiser: Das kann ich schon so angeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, okay. So weit sind wir hier ja noch nicht, dass wir hier etwas zugeben. – Jetzt habe ich die Frau Müller und dann Herrn Kuhn. Frau Müller, bitte. Ach so, Frau Bickel noch; weil wir Sie gerade gestrichen hatten. Aber Frau Bickel will das.

Frau Bickel: Mich treibt jetzt trotzdem die Frage mit der zVT um. Das ist eine Nachfrage. Vorhin hatte ich den Hersteller so verstanden, dass er gesagt hat, die Patienten kämen nach der Therapie mit Nivolumab auch für eine allogene Stammzelltransplantation infrage. Deswegen meine Frage: Würden Sie das denn als eine Induktionstherapie bezeichnen, Nivolumab? Oder ist es jetzt komplett etwas anderes?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, jetzt müssen Sie das gedrechselte Wort beherrschen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die große Diskussion, die wir zurzeit mit Nivolumab, aber nicht nur unter dieser Indikation haben, ist, dass wir das nicht außerhalb von Studien machen würden und auf keinen Fall als Standard definieren, weil wir nicht sicher sind, ob die GvHD durch Nivolumab dadurch verstärkt werden könnte, dass wir die Immunbremse etwas lösen. Es gibt ein paar Beispiele von anderen Erkrankungen, wo Patienten schwerere GvHD nach allogener Transplantation hatten. Deswegen ist das kein glattes Eis, sondern das ist ausgesprochen experimentell. Im Moment wird jeder Patient einzeln dokumentiert. Das ist auf keinen Fall Standard. Wir sind da sehr vorsichtig. Kann sein, dass es so herauskommt, kann aber auch sein, dass es keine kluge Idee ist auf die Dauer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller und dann Herr Kuhn.

Frau Dr. Müller: Ich möchte gerade da anknüpfen, Nebenwirkungsprofil. Sie sprachen eben die Graft versus Host Disease an, was möglicherweise durch diesen immuntherapeutischen Ansatz bei einer folgenden Transplantation verstärkt auftreten könnte. Zum Nebenwirkungsprofil: Ich habe dazu vom pharmazeutischen Unternehmer gehört, das sei im Wesentlichen aus anderen Indikationen bekannt. Das, was die DGHO eben genannt hat, relativiert das schon wieder etwas, weil jede Indikation ein bisschen anders ist, da könnten andere Sachen noch eine Rolle spielen. Darüber wissen wir im Moment nicht so viel.

Meine Frage geht hier zum einen an die medizinischen Experten: Sehen Sie eine Übertragbarkeit? Es sind ja relativ junge Patienten mit einem Hodgkin-Lymphom aus den anderen bisher zugelassenen Indikationen, also eine Vergleichbarkeit Melanom, Non-Small Cell Lung Cancer, Nierenzellkarzinom.

Und die zweite Frage wäre eigentlich ebenfalls an die klinischen Experten, aber auch an den Unternehmer: Es handelt sich ja hier wie bei Pembrolizumab auch um einen Checkpoint-Inhibitor. Da gibt es in letzter Zeit vermehrt Berichte über eine sogenannte frühe Hyperprogression, also Patienten, die nicht ansprechen und ganz frühen Progress zeigen, der deutlich schneller und rascher ist als das, was man ohne Behandlung erwarten würde. Ist da irgendetwas bekannt in dieser Indikation? Zumal diese Hyperprogression eher ältere Patienten trifft, hier sind es jüngere. Vielleicht könnten Sie dazu auch noch etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer macht das? Herr Borchmann.

Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO): Die erste Frage war die nach der Vergleichbarkeit der bekannten Daten von anderen Entitäten auf das Hodgkin-Lymphom. Da würde ich aus meiner ärztlichen Erfahrung

sagen – weil wir auch bei der Lunge von vornherein involviert waren, habe ich schon ein bisschen längere Zeit Erfahrung mit dem Medikament –, dass das im Grunde der Fall ist. Das Nebenwirkungsprofil ist vom Prinzip her ähnlich: Transaminitis, Pneumonitis, also Autoimmuneffekte sind im Prinzip ähnlich; das ist vergleichbar. Was uns wundert, ist Folgendes: Das kann ich jetzt nur in aller Vorsicht sagen; wir haben zwar viele Patienten in Köln behandelt, aber dafür sind es dann doch zu wenig. Mir scheint es so, als ob das Nebenwirkungsprofil beim Hodgkin-Lymphom insgesamt günstiger ist als bei den anderen Tumoren. Das kann an der Altersstruktur liegen, das wäre eine Möglichkeit. Das kann aber beim Hodgkin-Lymphom auch daran liegen, dass es das Immunsystem insgesamt extrem supprimiert; das ist ja die Natur der Erkrankung, so funktioniert die Krankheit. Ich habe immer den Eindruck – andere Ärzte haben ihn auch –: Mit dem Medikament setzt man das so auf ein normales Level zurück – das ist alles sehr unwissenschaftlich; ich beschreibe nur, was wir sehen –, anders als bei einem Patienten, der „nur“ einen Krebs, aber ansonsten ein intaktes Immunsystem hat, wo das doch ausgeprägter zu sein scheint. Also wir haben wirklich viele Patienten, wo das erstaunlich gut läuft mit der Einschränkung, dass wir mehr Erfahrung brauchen, um so etwas wirklich fest sagen zu können. Aber der Eindruck ist eher, dass es weniger ist. Also kurze Antwort: Im Grunde ja, aber erstaunlich wenig prononciert bei uns; so würde ich das sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann, wir haben ja auch noch den Hyperprogress.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wenn ich etwas dazu sagen dürfte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben es bisher beim Hodgkin nicht beobachtet. Die Zahlen von 9 Prozent Hyperprogression aus Frankreich von Gustave Roussy erscheinen uns sehr, sehr hoch. Das können wir bisher insgesamt, auch charitémäßig, nicht nachvollziehen. Wir haben einen Doktoranden dransitzen, der einmal reinguckt bei den Melanomen und Lungenkarzinomen; da sind auch Fälle mit Kopf-Hals-Tumoren beschrieben worden. Da wissen wir nicht, ob es vielleicht die sind mit einer Virusinfektion, die HPV-Patienten. Das wäre zum Beispiel ein Progressionsfaktor. Das ist aber bisher nicht ausgewertet. Hodgkin haben wir bisher nicht beobachtet. Es ist bei denen, von denen wir in Deutschland wissen, nicht aufgetreten, mit aller Vorsicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend Frau Dr. Schreiner.

Frau Dr. Schreiner (BMS): Ich wollte auf beide Punkte nur kurze ergänzende Worte sagen. Zum Sicherheitsprofil: Wir haben auch in unseren Studien gesehen, dass wirklich nur 9,7 Prozent der Patienten die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen haben, um auch noch einmal diese Kombination zu der stabilen verbesserten Lebensqualität, die das Sicherheitsprofil zum Hodgkin-Lymphom hat, deutlich zu beschreiben.

Zum Thema Hyperprogression: Wie Herr Wörmann schon gesagt hat, ist es uns bisher zum Hodgkin-Lymphom nicht bekannt gewesen. Zwei Punkte, die vielleicht hier auch eine Rolle spielen, sind zum einen, was Sie, Frau Müller, schon gesagt haben, dass Korrelationen erst mit dem Alter gezeigt wurden und wir hier wirklich von sehr jungen Patienten reden; und zum Zweiten vielleicht die Tumorbiologie beim Hodgkin-Lymphom eine Rolle spielt, weil wir wirklich nur sehr wenige Tumorzellen im Hodgkin-Lymphom haben und eine sehr große Anzahl an Entzündungszellen. Das vielleicht noch ergänzend zu den beiden Themen.

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

Herr Kuhn: Wir hätten noch eine Frage. Es geistern jetzt verschiedene Zahlen herum, was den Anteil der Patienten angeht, die für eine Stammzelltransplantation noch infrage kommen. Sie, Herr Borchmann, sprachen von 10 Prozent ungefähr. Bristol-Myers Squibb hat in der Stellungnahme 20 Prozent gesagt. Bei MSD in der Stellungnahme habe ich 75 Prozent gelesen. Können Sie diese Zahlen irgendwie aufklären, damit wir da ungefähr wissen, von wie vielen Patienten wir ausgehen können?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Borchmann.

Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO): Ja, ich möchte zunächst zu den 10 Prozent, weil Sie das zitiert haben, sagen, dass das die Patientengruppe ist, die theoretisch für eine zweite autologe Transplantation infrage kommt. Wenn man über die – was wir hier jetzt tun – Transplantation im Allgemeinen als Option redet, dann ist die Gruppe größer. Die hängt natürlich wesentlich davon ab, wie viele Patienten im dritten Rezidiv ansprechen, also auch einer allogenen Transplantation zugeführt werden können und dann in einem guten Allgemeinzustand sind und jung genug sind und, und, und.

Ich kann das nur schätzen. Ich halte eine Schätzung – vielleicht sagen Sie auch etwas dazu – von einem knappen Drittel der Patienten für realistisch.

(Herr Prof. Dr. Wörmann: Oberste Grenze!)

– Ja, das ist oberste Grenze.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also, Herr Wörmann ergänzt – ich sage das für das Protokoll –, dass knapp ein Drittel aus seiner Sicht die Maximalgröße wäre, die oberste Grenze. – Okay?

Boah, jetzt haben wir jede Menge Wortmeldungen. Dann nehmen wir zuerst Frau Plesnila-Frank und dann Herrn Kaskel.

Frau Plesnila-Frank (BMS): Ich kann natürlich nur für unsere Ableitung sprechen, die wir auch in Modul 3 hergeleitet haben. Die liegt in der Größenordnung in dem, was gerade auch erwähnt worden ist: die 92 Patienten, also ein bisschen unter 100 Patienten als Gesamtpopulation sind ja genannt. Wir haben abgeleitet, dass 40 davon noch für eine Transplantation infrage kommen und 52 – also jeweils die obere Grenze; wir haben auch noch eine Range angegeben – nicht mehr für eine Transplantation infrage kämen. – So viel zu unseren Daten, die man auch aus dem Modul 3 heraus nachvollziehen sollte.

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

Herr Dr. Kaskel (MSD): Ich wollte nur, weil der Name MSD gefallen ist, zu Herrn Kuhn ergänzen, dass wir uns über das Alter deswegen genähert haben, weil wir uns über die Fitness nicht nähern konnten; wir hätten lieber die Fitness als Diskriminator genommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kuhn? – Die Patientenvertretung, bitte. Frau Dr. Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Das ist eine Frage an Herrn Borchmann und Herrn Wörmann. Sie hatten in Ihrer Stellungnahme eine Gruppe von 307 Patienten beschrieben, zwischen 2005 und 2016, von denen kein einziger eine zweite Autologe bekommen hat. Wissen Sie denn was darüber, wie viele von diesen 307 allogenen Stammzellentransplantiert worden sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Borchmann, geben Sie alles.

Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO): Nein, das weiß ich nicht, weil die Frage, auf die hin wir uns das angeguckt haben, eine andere ist, und zwar haben wir uns dieses Kollektiv aus datentechnischen Gründen herausgesucht und schauen uns in diesem Kollektiv den Erfolg der Induktionstherapie vor der autologen Transplantation an. Es war nicht die Frage, ob die dann allogene transplantiert werden oder nicht. Das könnte ich aber liefern; die Daten sind da. Aber das kann ich jetzt nicht beantworten.

Frau Dr. Holtkamp: Das wäre natürlich interessant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Würden Sie uns die noch informell hereingeben, bitte?

Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Noch einmal Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Ich möchte auch auf die allogene Stammzelltransplantation eingehen. Sie sind da ja insgesamt sehr zurückhaltend; das ist deutlich geworden. Der Unterschied ist aber, dass es hier ein kuratives Potenzial gibt. Sie hatten die hohe Morbidität und Mortalität beschrieben. Das ist leider so. Das ist natürlich auch aus Patientensicht nicht so schön. Aber wenn 60 Prozent ein Rezidiv haben, heißt das mit anderen Worten ja auch, 40 Prozent sind geheilt in einer sehr späten Therapielinie. Das ist immer auch für Patienten eine schwierige Abwägung zwischen kurativem Potenzial oder eben dieser hohen Morbidität und Mortalität. Würden Sie denn ein ähnliches Potenzial auch für Nivolumab sehen?

Sie haben im Prinzip ja schon gesagt, eine Bridge to Transplant, wie man es bei anderen Indikationen hat, würden Sie ja hier eher nicht sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Borchmann.

Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO): Ich beantworte die Frage gerne, aber ich werde sie Ihnen nicht zu Ihrer Zufriedenheit beantworten können, weil es wirklich so ist, dass wir in dieser Situation in einem Nichtwissen arbeiten. Es ist so: Die Rechnung ist schon einmal nicht korrekt. Also wenn 60 Prozent rezidivieren, dann sind es nicht 40 Prozent, die nicht rezidivieren; sondern davon müssen sie 15 bis 20 Prozent abziehen, die an der Transplantation sterben, sodass langfristig weniger übrig bleiben. Das ist schon einmal das erste Problem. Also die langfristigen Heilungsraten sind klein.

Dann kommt der systemische Fehler dazu, wenn man das immer beurteilen will, wie viel bringt die Allo jetzt. Ich weiß es wirklich nicht. Es sind vorzugsweise Patienten, die in die Allo gehen, die eine komplette Remission erreicht haben. Die haben schon keine Krankheit mehr; dann geht man in die Allo. Das ist eigentlich die notwendige Voraussetzung – manchmal ist die nicht voll erreicht –, die versucht man, zu erreichen. Das heißt, das sind Patienten, wenn man die nicht transplantiert oder irgendwie anders konsolidiert, würden sie vielleicht langfristig auch davon profitieren; das wissen wir nicht. Es gibt keine vergleichenden Daten. Deswegen kann man dieses kurative Potenzial, an das wir auch glauben – wir machen es ja auch manchmal –, nicht beziffern. Es ist auf jeden Fall nicht überwältigend groß. Das kann man, glaube ich, so sagen. Es ist dann eine Chance. Aber wie groß sie genau ist, das kann ich nicht sagen, wenn man das vergleicht zu Nivolumab.

Würde man jetzt sagen, man macht Nivolumab stattdessen mit derselben Aussicht auf eine Kuration, dann muss ich ganz ehrlich sagen: Das kann ich hier nicht sagen. Dafür haben wir das Medikament nicht lange genug. Es gibt Patienten, die auch nach Absetzen in der kompletten Remission bleiben; aber es sind auch nicht viele, die überhaupt eine komplette Remission erreichen. Ob das dann so sein

wird, dass die vielleicht geheilt werden können oder nicht, und wie viele das sind, das ist reine Spekulation. Das kann man jetzt wirklich nicht sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Noch einmal Frau Holtkamp, dann Herr Kaiser.

Frau Dr. Holtkamp: Mich wundert Ihre Skepsis auch so ein bisschen, weil es einen relativ positiven IQWiG-Bericht zum Thema Allo-Stammzelltransplantation beim Hodgkin-Lymphom und dementsprechend auch einen positiven G-BA-Beschluss gibt. Wie erklären Sie sich das?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Erklären Sie uns einmal unsere Beschlüsse und die vom IQWiG. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ach, jetzt haben Sie es mir weggenommen. Das ist nicht unsere Aufgabe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, Sie bringen das aber sicher mit Charme. – Ja, es ist nicht Ihre Aufgabe, uns das zu erklären. Das ist aber schade.

(Heiterkeit)

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, wir sind ja dankbar für das IQWiG und den G-BA und wie die Feststellung dazu ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Toll. Das unterstreichen wir fett im Protokoll.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Und dass diese Option für die Patienten wirklich da ist, gerade bei den jungen Leuten, und wenn es einen perfekten Spender gibt, einen 10/10-Spender, dann ist es perfekt, das zu tun. Deswegen sind wir dankbar.

Wenn ich einen Analogieschluss zu heute mache: Die Daten sind nicht besser für die Allo-Transplantation als für Nivolumab in den Vergleichen. Die Datenbasis war auch nie randomisiert, sondern immer ein hoch selektiertes und sehr individuelles Patientenkollektiv. Aber wenn das die Grundlage für die heutige Diskussion ist, dann sind wir nicht unzufrieden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser, jetzt danken Sie für die freudige Erregung über das IQWiG.

(Heiterkeit)

Sie sind doch heute gut gelaunt, trotz des schlechten Wetters. Das ist irgendwie komisch. Wir sind heute alle gut gelaunt, trotz des schlechten Wetters.

Herr Dr. Kaiser: Es ist ja auch eine ganz sachliche Diskussion. Das ist ja nicht immer so. Insofern ist das auch gut, dass wir die Stunde nutzen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Schön.

Herr Dr. Kaiser: Ich wollte nur darauf hinweisen, dass sich in dieser texanischen Studie – bei allem Vorbehalt dazu – erhebliche Unterschiede bezüglich des Überlebens zwischen den Patienten zeigen, die dann später eine Stammzelltherapie bekommen und denen, die keine bekommen. Deswegen ist es auch so wichtig, diesen Unterschied zu machen und diese Patientengruppen zu unterscheiden nicht nur bei den Patientenzahlen und den Kosten, wie es der Hersteller gemacht hat, sondern auch bei der

Bewertung, und das nicht einfach zu übertragen, sondern die Daten aus den Studien, der texanischen, aber auch der eigenen, für Patienten zu nehmen, die für eine Stammzelltherapie infrage kommen, auf der einen Seite, und für die, die nicht infrage kommen, auf der anderen Seite, haben ganz unterschiedliche Prognosen. Der G-BA macht ja nicht nur eine Aufteilung nach einer Vergleichstherapie, sondern macht eine Aufteilung nach einer Prognose, weil die Voraussetzung für die Durchführung einer Stammzelltherapie mit der Prognose so unmittelbar verknüpft ist. Deswegen kann man auch nicht einfach von Gruppe 2, wie Sie es gemacht haben, auf Gruppe 1 Zusatznutzen übertragen. Wir sprechen hier ja nicht darüber, ob Nivolumab einen Nutzen hat. – das war ja die Frage eben bei dem IQWiG-Bericht Stammzelltherapie: Soll es in die Erstattungsfähigkeit kommen? –, sondern wir sprechen da über Zusatznutzen, und das ist eine andere Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Noch einmal Frau Holtkamp, und dann Frau Bickel.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe noch eine Nachfrage zu Bridge to Transplant. Sehen Sie das im Prinzip gar nicht, oder muss es noch im Rahmen von Studien weiter untersucht werden?

Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO): Wir, alleine von Berufs wegen, würden natürlich immer sagen, es muss in Studien gemacht werden, damit Wissen entsteht und wir nicht weiter spekulieren müssen.

Tatsächlich ist es so, wie ich es gerade gesagt habe. Wir bieten das und haben das unseren Patienten, wenn wir Spender hatten, angeboten, also auch bis jetzt. Und die Patienten haben es bei uns nicht wahrgenommen, sie möchten es dann nicht, wenn die aufgeklärt sind. Das ist unsere Erfahrung; das kann man sicherlich nicht verallgemeinern. Es gibt Zentren, in denen das anders läuft, weltweit läuft es sicherlich anders. Es sind ja in den Studien zahlreiche Patienten allogene transplantiert worden; es wird also so gemacht. Und die Erfahrung, sage ich einmal, von Brentuximab Vedotin, der Substanz, die davor zugelassen wurde, die außerordentlich wirksam war und Remissionen erreicht hat, wo man auch nicht wusste, ob Patienten dann geheilt sind oder nicht, lehrt ja, dass diese Medikamente dann eigentlich immer als Bridging benutzt werden. Das ist so tief in den ärztlichen Handlungsabläufen drin. Dann hat man die Hoffnung auf die Heilung und dann wird es doch häufig so gemacht. Ich würde erwarten, auch wenn man die Daten aus der Studie sieht, dass es vielen Patienten unverändert angeboten und die allogene Transplantation auch durchgeführt wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Ergänzungen dazu. Frau Schreiner, dann Frau Bickel und Herr Mayer.

Frau Dr. Schreiner (BMS): Nur wieder ganz kurze ergänzende Worte: Ich wollte sagen, dass wir aus Firmensicht sehr daran interessiert sind, diese Patienten zu verfolgen. Das heißt, wie Herr Borchmann gerade schon gesagt hat, haben wir mittlerweile einige Patienten, die aus den Zulassungsstudien im Hodgkin-Lymphom nach Nivolumab allogene transplantiert wurden, und es wurde ein neuer Datenschnitt vor Kurzem auf dem EBMT-Kongress gezeigt. Je länger das Follow-up ist, desto mehr können wir natürlich auch hier dazu sagen. Der historische Vergleich zu Patienten, die eine allogene Transplantation ohne vorherige Nivolumab-Therapie erhalten haben, sah in dem neuen Update so aus, dass wirklich kein Unterschied bei der akuten GvHD und bei den transplantationsassoziierten Mortalitäten war. Hinzu kommt – uns ist bewusst, dass das natürlich ein wichtiges Thema ist –, dass wir, wie ich eingangs schon gesagt habe, ein Register haben, eine Datenerhebung, die jetzt läuft, wo genau diese Patienten angeschaut werden. Wir versuchen also schon, so viele Daten wie möglich auch als Firma zu sammeln, um die Sicherheitsaspekte zu klären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Nachfrage, Frau Holtkamp, dann Frau Bickel, dann Herr Mayer.

Frau Dr. Holtkamp: Wann kann man denn mit diesen Daten rechnen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schreiner.

Frau Dr. Schreiner (BMS): Das Register hat gerade erst gestartet. Da kann ich Ihnen keine konkrete Zeitleiste geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe noch eine Frage an die Fachgesellschaften: Haben Sie schon Erfahrungen, ob Sie das Medikament absetzen können? Und wenn ja, wann?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Borchmann.

Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO): Wir haben das Medikament noch bei keinem einzigen Patienten abgesetzt, der nicht Nebenwirkungen gehabt hätte, also man sagt, der hat diese komplette Remission erreicht und wir machen mal stopp, um zu gucken, wie es geht, sodass ich da keine persönliche Erfahrung habe und nennen könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann? – Nein. – Herr Mayer, bitte.

Herr Dr. Mayer: Eine kurze Nachfrage an Frau Schreiner oder Herrn Wörmann. Da hatte ich jetzt so nicht ganz klar den Unterschied festgestellt. Herr Wörmann, Sie hatten doch vorher gesagt, Sie sehen es noch sehr fraglich oder wissen nicht, was nach Nivolumab passiert, ob nicht die Immunkompromittierung möglicherweise hier die GvHD erhöhen würde. Kennen Sie die Daten von Frau Schreiner noch nicht? Frau Schreiner hatte gerade gesagt, eher vielversprechend oder keine Unterschiede nach Nivolumab bezüglich GvHD bei der Allo-Transplantation. Sie waren da eher sehr, sehr viel vorsichtiger gerade ein paar Minuten vorher. Also diese Frage eben heißt: Bridge to Transplant, ist das sozusagen auch ein erreichbares Ziel? Bei Brentuximab kann ich mich erinnern, war es ein großes Thema, Patienten hinzuführen zu einer potenziellen Stammzelltransplantation. Hier bei Nivolumab hatte ich jetzt von Herrn Wörmann so die Idee, wir wissen es noch gar nicht, ob wir es überhaupt wollen, also sprich, ob wir überhaupt eine Transplantation durchführen wollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann fangen wir mit Herrn Wörmann an; dann Frau Schreiner.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Noch einmal deutlich gesagt, damals bei Brentuximab Vedotin haben wir das auch so betont: Wir wissen, dass sich das Ergebnis kompromittiert hat, wir eine Chance gehabt haben, eine relativ hohe Zahl von Patienten überhaupt wieder in eine Remission zu bringen, sodass man transplantieren kann. Im Moment ist es so, dass, wenn wir Patienten unter Nivolumab in Remission bekommen, wir auch zurzeit bei uns nicht die allogene Transplantation als Nächstes empfehlen, sondern die Patienten darin lassen. Das heißt, die Diskussion kommt dann erst wieder auf, wenn wir merken, dass es doch Progress darunter gibt. Dann würde man wieder induzieren müssen, eine Remission machen und dann allogene transplantieren.

Die Sorge, die kam, ist nicht vom Hodgkin; aber es gibt ein paar Berichte von anderen Erkrankungen, wo Patienten nach Nivolumab allogene transplantiert worden sind und relativ ausgeprägte GvHD-Reak-

tionen hatten. Aber wirklich: Wir reden über kleine Zahlen, über Einzelfallbeobachtungen, keine einzige randomisierte Studie. Aber im Moment ist es für uns kein Standard, wenn jemand eine Nivolumab-Remission hat, ihm dann die Allogene zu empfehlen.

Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO): Ich möchte das ergänzen. Es ist aus meiner Sicht eine sehr interessante Diskussion. Es sind sehr wesentliche Fragen, die wir uns auch im Alltag immer stellen. Bei den Patienten, die wir unter Nivolumab sehen, die dann rezidivieren, ist dieses klinische Rezidiv von der Qualität her ganz anders als das, was wir nach einer Chemotherapie kennen. Nach einer Chemotherapie ist es häufig so, insbesondere nach Hochdosistherapien, dass die Rezidive massiv auftreten, schnell sind, sodass man direkt handeln muss. Unter Nivolumab ist es ganz häufig so, dass wir mehrere Bilder machen in der Sequenz und nach dem dritten Bild, nach vier, fünf Monaten sagen müssen, das ist jetzt doch ein Progress. Dann sind es so einzelne Lymphknoten. Deshalb: Es ist wirklich ein ganz anderes klinisches Bild. Der Patient ist in der Regel noch nicht krank, also er merkt es selbst nicht, man kann es bildgebend schon feststellen, und der Patient sagt in der Regel dann, wir machen noch weiter, sodass wir – je nach Anlass, das ist auch wirklich neu und anders – das Gefühl haben, wenn wir diese Therapie ausreizen und einmal gucken, ob überhaupt ein Rezidiv kommt, und wenn es dann kommt, haben wir immer noch so wenig Tumorlast, dass man die allogene Transplantation immer noch angehen kann, weil immer noch nur wenig Tumor da ist. Das ist wirklich eine ganz andere Kinetik, und deswegen werden dann auch andere Entscheidungen getroffen im Alltag.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Schreiner, hat sich erledigt, nicht? – Okay, ich schaue einmal in die Runde. – Keine Fragen mehr. Dann können Sie, Herr Neugebauer, wenn Sie möchten, die letzte Stunde und 15 Minuten zusammenfassen, damit wir das mit dem Protokoll abgleichen können, und dann sind wir gegen 12.30 Uhr fertig, wenn Sie es sauber wiederholt haben.– Bitte.

Herr Neugebauer (BMS): Ich glaube, Herr Professor Hecken, Herr Vorsitzender, wir sind schneller fertig; ich habe nichts mehr zu ergänzen. Ich bedanke mich noch für die gute Diskussion hier.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann bedanke ich mich bei allen, die Fragen gestellt haben. Ich bedanke mich auch bei allen, die hier eben Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das jetzt zu wägen haben und werden dann unsere Entscheidung zu treffen haben.

Damit ist diese Anhörung beendet. Danke, dass Sie da waren.

Ende der Anhörung: 11.25 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: 2016-B-019 Nivolumab

Stand: März 2016

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

Nivolumab

zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidiviertem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom (HL)

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: <ul style="list-style-type: none">- operative Resektion- Strahlentherapie- allogene und autologe Stammzelltransplantation
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<ul style="list-style-type: none">- 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.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab	- OPDIVO ist zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin indiziert.
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 Cyclophosphamid Trockensubstanz Baxter Onkology®	- Remissionsinduktion bei Morbus Hodgkin
Dacarbazin L01AX04	- fortgeschrittener Morbus Hodgkin

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Dacarbazin Lipomed®	
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

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

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

Inhalt

Indikation für die Recherche:	1
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	1
Systematische Recherche:	1
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse	3
Cochrane Reviews	4
Systematische Reviews	4
Leitlinien	12
Primärstudien	28
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	29
Literatur:	31

Indikation für die Recherche:

Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom (HL) nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin

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 rezidivierten 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 Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a</p>	<p>Anwendungsgebiet Adcetris® wird angewendet bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem 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>Ergebnis /Fazit:</p>

<p>SGB V – Brentuximabvedotin</p> <p>siehe dazu auch: 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><u>a) Behandlung rezidivierter/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 rezidivierter/refraktärer CD30+ Hodgkin-Lymphome nach mind. 2 vorangegangenen Therapien, wenn eine autologe Stammzelltransplantation/Kombinationschemotherapie 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 one phase 1, two investigator initiated clinical trials, and four retrospective studies identified.</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%.

Qualitätsbewertung der Studien: Assessed by two independent researchers (no specific tool described). Sensitivity analyses conducted. Random effects model used (due to heterogeneity).

3. Ergebnisdarstellung

Pooled Overall CR rate:

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; $p < 0,0001$)

Individual CR rates across the 17 studies ranged from 0% to 38,5%.

Sensitivitätsanalysen:

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).

4. Fazit der Autoren

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>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]: Bentuximab 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> Bentuximab 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 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 Bentuximab 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>Bentuximab 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</p>

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.

Sensitivitätsanalysen:

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

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 ($p > 0.05$).

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).

4. Fazit der Autoren

	<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> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> Patients with primary refractory or first-relapse histologically confirmed Hodgkin's lymphoma. <u>Intervention/Komparator:</u> See results section <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). <u>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):</u> The literature search was carried out in September 2014. <u>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</u> 1 systematic review was included. <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 Dexamethasone-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". <u>Qualitätsbewertung der Studien:</u> GRADE evaluation</p> <hr/> <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>

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.

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 (*low-quality evidence*).

Disease progression/recurrence: 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 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 3/81 (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

	<p><i>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.</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>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.</i></p>
<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> <hr/> <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> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell</p>

transplantation versus conventional chemotherapy

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

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)

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% CI 0.99–1.34, $P = .076$).

Treatment related mortality: 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.

Adverse events: Only one trial reported data and results were not statistically significant.

Additional sequential high-dose chemotherapy versus high-dose chemotherapy before autologous stem cell transplantation

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.

4. Fazit der Autoren

Actual and future research needs more evidence from randomized 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.

<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>
	<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 singlearm 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 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</p> <p><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</p>	<p>Fragestellung:</p> <p>The objective of this guideline is to aid clinicians in deciding which</p>
--------------------------------------	---

<p>[4]:</p> <p>Guideline on the management of primary resistant and relapsed classical Hodgkin lymphoma.</p>	<p>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</p> <p>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 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. 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

	<p>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)</p> <ul style="list-style-type: none">• 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 a PR by conventional CT criteria (LoE: 2B)• 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><u>Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT)</u></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><u>Radiotherapy:</u></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
Onkologie, 2013 [14]:**

Hodgkin Lymphom;
Diagnostik, Therapie und
Nachsorge von
erwachsenen Patienten.

Fragestellung
Das primäre Ziel der vorliegenden S3-Leitlinie ist es, die Diagnostik, 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
O	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 Hochdosismotherapie 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 Hochdosismotherapie mit autologer Stammzelltransplantation erhalten. (Empfehlungsgrad: EK)
- Patienten mit Progress nach Salvage-Therapie **können** vor Hochdosismotherapie 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 Hochdosismotherapie 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 Hochdosismotherapie behandelt und transplantiert werden. (Empfehlungsgrad A / GRADE: ⊕⊕⊕⊕)
- Patienten **sollen**, wenn sie durch die Salvage-Therapie mindestens eine Krankheitsstabilisierung erreichen, zeitnah

	<p>transplantiert werden. (Empfehlungsgrad A / GRADE: ⊕⊕⊕⊕)</p> <p>Allogene Transplantation im Rezidiv</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 bei denen kein verwandter Spender vorliegt, können auch mit nicht verwandtem Spender transplantiert werden. (Empfehlungsgrad: 0 / GRADE: ⊕⊕⊕⊕) <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> <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;"> <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]:</p> <p>Stem Cell Transplantation in Lymphoma: Recommendations</p>	<p>Fragestellung</p> <p>What is the role of stem cell transplantation in the treatment of the various lymphomas?</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>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,

	and this was in favour of reduced-intensity conditioning compared with myeloablative conditioning followed by allogeneic SCT.																
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	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.																
	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.																
	<u>LoE:</u>																
	<table border="1"> <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>	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
	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																
<u>Grades of recommendation</u>																	
<table border="1"> <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>	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															
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	1+
Should ASCT be offered as first-line therapy for patients who fail to achieve a CR?	Yes	2++
Should ASCT or nontransplantation be offered as salvage therapy?	ASCT	1+

	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 in Auftrag gegeben.

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.