Gemeinsamer Bundesausschuss

Zusammenfassende Dokumentation

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

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

Pemrolizumab

Vom 16. September 2021

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss 3

1. Rechtsgrundlage 3
2. Eckpunkte der Entscheidung 3
3. Bürokratiekostenermittlung 24
4. Verfahrensablauf 24
5. Beschluss 26
6. Anhang 38

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger 38

B. Bewertungsverfahren 46

1. Bewertungsgrundlagen 46
2. Bewertungsentscheidung 46

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 46

2.2 Nutzenbewertung 46

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens 47

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens 48
2. Ablauf der mündlichen Anhörung 52
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen 53
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung 53
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens 54

5.1 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH 54

5.2 Stellungnahme der DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie) , GHSG (German Hodgkin Study Group), GPOH (Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie 80

5.3 Stellungnahme der Takeda GmbH 122

5.4 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. 127

D. Anlagen 135

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung 135

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 155

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Pembrolizumab (KEYTRUDA) wurde am 15. August 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 9. März 2021 hat Pembrolizumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typ 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Am 16. September 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Zusammenlegung der Bewertungsverfahren von Pembrolizumab nach § 35a Absatz 5b SGB V gestellt. In seiner Sitzung am 05. November 2020 hat der G-BA dem Antrag auf Zusammenlegung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V zugestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 30. März 2021 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5.

Kapitel § 8 Absatz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Pembrolizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet

„KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren und Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt."

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juli 2021 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 Pemrolizumab 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 Methoden[1] wurde in der Nutzenbewertung von Pemrolizumab 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 Pemrolizumab (Keytruda) gemäß Fachinformation

Klassisches Hodgkin-Lymphom (HL)

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren und Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.09.2021):

Es handelt sich um eine Indikationserweiterung für Pembrolizumab als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, auf Kinder und Jugendliche sowie auf eine frühere Therapiesituation in der Behandlung Erwachsener.

Die Indikation zur Behandlung Erwachsener in der Therapiesituation nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage

1 Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

kommt, ist Gegenstand des Beschlusses über die Nutzenbewertung von Pembrolizumab vom 17.11.2017.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

a) Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe

b) Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe

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

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

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

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

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

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Pembrolizumab die zytotoxischen Chemotherapien mit Doxorubicin, Bleomycin, Lomustin, Vincristin, Cyclophosphamid, Dacarbazin, Vindesin, Etoposid, Ifosfamid, Procarbazin und Vinblastin; der Immuncheckpoint-inhibitor Nivolumab; die Glukokortikoide Prednison und Prednisolon sowie das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Brentuximab Vedotin zugelassen.

Für die Behandlung des rezidivierenden und refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Kindern sind keine Arzneimitteltherapien, mit Ausnahme von Procarbazin, zugelassen.

zu 2. Grundsätzlich kommen im Anwendungsgebiet die Strahlentherapie, die operative Resektion sowie die allogene und autologe Stammzelltransplantation als nicht-medikamentöse Behandlungen in Betracht.

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen vor:

- Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Allogene Stammzelltransplantation mit nichtverwandtem Spender bei Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen, Beschluss vom 20.12.2012
- Beschluss vom 16. Mai 2013 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V – Brentuximab Vedotin
- Beschluss vom 19. Januar 2017 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V – Brentuximab Vedotin
- Beschluss vom 15. Juni 2017 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V – Nivolumab
- Beschluss vom 17. November 2017 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V – Pembrolizumab

zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem gemäß § 35a Absatz 7 SGB V die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde getrennt für erwachsene Patienten und für Kinder und jugendliche Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, bestimmt.

a) <u>Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt</u>

Nach aktuellen Leitlinienempfehlungen sollen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, mit Brentuximab Vedotin, Vinblastin, Vinorelbin, Gemcitabin, Bendamustin, Lenalidomid und Etoposid behandelt werden.

Die Wirkstoffe Vinorelbin, Gemcitabin, Bendamustin und Lenalidomid sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der

Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten / in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.

Folgende Behandlungsoptionen werden als Komparatoren im Rahmen einer klinischen Studie als adäquat erachtet:

- Strahlentherapie,
- Brentuximab Vedotin,
- Vinblastin,
- Vinorelbin,
- Gemcitabin,
- Bendamustin,
- Lenalidomid,
- Etoposid,
- Autologe Stammzelltransplantation (nach erreichter Remission),
- Allogene Stammzelltransplantation (nach erreichter Remission).

Die allogene oder autologe Stammzelltransplantation gehören aus klinischer Sicht zu den Therapieoptionen in diesem Anwendungsgebiet, stellen jedoch keinen regelhaften Standard dar. Da für einen Teil der Patienten mit erzielter Remission eine (weitere) autologe oder allogene Stammzelltransplantation in Betracht kommt, eignen sich die autologe und allogene Stammzelltransplantation als Komparatoren im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe im benannten Anwendungsgebiet für Erwachsene.

Insgesamt stehen mit den benannten Behandlungsoptionen mehrere Therapieoptionen zur Behandlung von Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, zur Verfügung. Es lassen sich keine objektiven, patientenindividuellen Kriterien feststellen, die bei der Therapieentscheidung zwischen den Therapieoptionen bei den Patienten im Anwendungsgebiet berücksichtigt werden sollten. Daher bestimmt der G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie, für die die o.g. Komparatoren berücksichtigt werden können. Der Zusatznutzen sollte im Rahmen einer Multikomparatorstudie nachgewiesen werden.

b) <u>Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt.</u>

Für die Behandlung des rezidivierenden und refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Kindern sind keine Arzneimitteltherapien, mit Ausnahme von Procarbazin, zugelassen. Auch die in den Therapieempfehlungen benannten Wirkstoffe sind für die Behandlung des rezidivierenden und refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Kindern mit Ausnahme von Procarbazin nicht zugelassen.

Folgende Behandlungen werden als Komparatoren im Rahmen einer klinischen Studie als adäquat erachtet:

- Chemotherapie (jeweils geeignete Induktions- und Hochdosischemotherapieschemata)
    - Induktionschemotherapie: platinhaltige Regime, Ifosfamid- Etoposid-haltige Regime, Gemcitabin-haltige Regime)
    - Hochdosischemotherapie: insbesondere BEAM
- Bestrahlung,
- Stammzelltransplantationen (autologe oder allogene Stammzelltransplantation; nach erreichter Remission),
- Brentuximab Vedotin in Kombination mit geeigneten Chemotherapeutika, z. B. Brentuximab Vedotin in Kombination mit Bendamustin
- Immun-Checkpoint-Inhibitoren: Nivolumab

Gegenüber der ursprünglichen Festlegung der im Rahmen einer klinischen Studie als adäquat erachteten Komparatoren für die Population der pädiatrischen Patienten wird bezüglich der Anwendung von Brentuximab Vedotin klargestellt, dass dieses nicht in Monotherapie, sondern nur in Kombination mit geeigneten Chemotherapeutika eingesetzt werden soll. Die Änderung erfolgt unter Berücksichtigung der in den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften vorgebrachten Ausführungen zur geeigneten Anwendung von Brentuximab Vedotin bei pädiatrischen Patienten.

Es lassen sich keine objektiven, patientenindividuellen Kriterien feststellen, die bei der Therapieentscheidung zwischen den Therapieoptionen bei den Patienten im Anwendungsgebiet berücksichtigt werden sollten. Daher bestimmt der G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie für die die o.g. Komparatoren berücksichtigt werden können. Der Zusatznutzen sollte im Rahmen einer Multikomparatorstudie nachgewiesen werden.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pemrolizumab wie folgt bewertet:

a1) Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt und für welche Brentuximab Vedotin die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt.

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

a2) Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt und für welche Brentuximab Vedotin nicht die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt.

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Insgesamt stellt Brentuximab Vedotin als Monotherapie eine relevante Vergleichstherapie für Erwachsene dar, insbesondere für Patientinnen und Patienten mit vorangegangener auto-SZT. Grundsätzlich kommt aber als Therapieoption für Erwachsene mit spätem Rezidiv nach einer auto-SZT auch eine weitere auto-SZT infrage. Für Erwachsene, die für eine SZT nicht geeignet sind und sich in späteren Therapielinien befinden, stehen zusätzliche Behandlungsoptionen zur Verfügung. Die Einschränkung der Vergleichstherapie auf Brentuximab Vedotin in der Studie KEYNOTE 204 stellt somit keine vollständige Umsetzung einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar. Folglich erlaubt die Studie KEYNOTE 204 Aussagen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab nur für Erwachsene, für die Brentuximab Vedotin gemäß ärztlicher Maßgabe eine geeignete Behandlungsoption darstellt. Daher erachtet der G-BA eine Unterteilung der Patientenpopulation bezüglich der Umsetzung einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe als sachgerecht:

a1) Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt und für welche Brentuximab Vedotin die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt.

und

a2) Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt und für welche Brentuximab Vedotin nicht die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt.

a1) Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt und für welche Brentuximab Vedotin die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt.

Studienbeschreibung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der randomisierten, aktiv kontrollierten offenen Studie KEYNOTE 204 zum Vergleich von Pembrolizumab gegenüber Brentuximab Vedotin vorgelegt.

In die Studie wurden erwachsene Patienten mit rezidivierendem (Progression der Erkrankung nach zuletzt durchgeführter Therapie) oder refraktärem (ausbleibendes partielles bzw. komplettes Ansprechen nach zuletzt durchgeführter Therapie) klassischen Hodgkin-Lymphom (rrHL) eingeschlossen.

Die Patienten sollten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses nicht für eine auto- oder allo-SZT geeignet sein. Insgesamt wurden in der Studie KEYNOTE 204 304 Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Pembrolizumab (151 Patienten) oder

Brentuximab Vedotin (153 Patienten) randomisiert zugeteilt. Die Merkmale vorangegangene auto-SZT (ja vs. nein) und Erkrankungsstatus nach der Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Frührezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie vs. Spätrezidiv ≥ 12 Monate nach Erstlinientherapie) dienten dabei zur Stratifizierung.

Entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet sind ausschließlich Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom relevant, die mit ≥ 2 vorangegangenen Therapien behandelt wurden. In der Studie KEYNOTE 204 wurden aber auch Patienten eingeschlossen, die nur mit einer vorangegangenen Chemotherapie behandelt wurden. Für die Nutzenbewertung wurden deshalb die Ergebnisse für die relevante Teilpopulation den Subgruppenanalysen des pharmazeutischen Unternehmers entnommen (Patienten mit mindestens 2 vorangegangenen Therapien). Die relevante Teilpopulation umfasst 124 (82,1 % der Gesamtpopulation) Patienten im Pembrolizumab-Arm und 125 (81,7 % der Gesamtpopulation) Patienten im Brentuximab-Vedotin-Arm.

Für die Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation kann anhand der konkreten Ein- und Ausschlusskriterien der Studie KEYNOTE-204 und der Baseline-Charakteristika mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden, dass Brentuximab Vedotin die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt.

Die Behandlung mit Pembrolizumab sowie Brentuximab Vedotin erfolgte in der Studie KEYNOTE 204 weitgehend gemäß den Angaben der Fachinformation.

Primäre Endpunkte der Studie KEYNOTE 204 sind das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Symptomatik, Gesundheitszustand, B-Symptome, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Nebenwirkungen wurden für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage bzw. 90 Tage bei SUEs) erhoben.

Endpunkte zur Morbidität (ausgenommen B-Symptome) und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden bis maximal 1 Jahr sowie bei Therapieabbruch (zuzüglich 30 Tage) erhoben. Damit resultiert für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation eine unvollständige Datenerhebung dieser Endpunkte für diejenigen Patienten, die > 1 Jahr im Rahmen der Studie KEYNOTE 204 behandelt wurden.

Für die Studie KEYNOTE 204 liegen bisher 2 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt (16.10.2018): a priori geplante Interimsanalyse 3 Monate nachdem alle Patienten eingeschlossen und 110 PFS-Ereignisse beobachtet wurden
- 2. Datenschnitt (16.01.2020): a priori geplante Interimsanalyse nach ca. 176 PFS-Ereignissen

Die Studie KEYNOTE 204 ist noch laufend, die Rekrutierung wurde abgeschlossen. Die finale Analyse ist geplant, wenn 146 Todesfälle eingetreten sind, bislang sind 43 Todesfälle eingetreten. Vorab sind noch 2 weitere Interimsanalysen geplant. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Studienergebnisse zum 2. Datenschnitt bewertet.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben lagen im Dossier keine Daten vor, weshalb für die Nutzenbewertung ersatzweise die Rate der Todesfälle betrachtet wurde. Die Ergebnisse zu den Todesfällen wurden aus den Angaben zu Studienabbrüchen entnommen und liegen nur für die Gesamtpopulation vor.

Für die Gesamtmortalität zeigt sich für die Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bislang sind die Anteile der verstorbenen Patienten sehr klein; finale Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen noch aus.

Morbidität

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

In der Studie KEYNOTE 204 wurde der Gesundheitszustand mit dem Fragebogen EQ-5D VAS für die relevante Teilpopulation erhoben.

Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, definiert als eine Abnahme des Scores sowohl um ≥ 7 Punkte als auch um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, dar. Diese Responderanalysen werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Für die Patienten der KEYNOTE 204-Studie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen sowohl für eine Abnahme des Scores um ≥ 7 Punkte als auch um ≥ 10 Punkte.

In Bezug auf den Endpunkt Gesundheitszustand liegt somit weder ein Vor- noch ein Nachteil für Pembrolizumab vor.

Symptomatik

Die Symptomatik wurde in der Studie KEYNOTE 204 mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

Für den EORTC QLQ-C30 legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung Responderanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (definiert als Anstieg des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert) vor.

Für die Endpunkte Erschöpfung, Schmerzen und Appetitverlust zeigte sich für die relevante Teilpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab gegenüber Brentuximab Vedotin.

In der Gesamtbetrachtung zeigen sich bei eingeschränkter Aussagesicherheit teilweise große positive Effekte auf einzelne Endpunkte.

B-Symptome

Für den Endpunkt Zeit bis zum erstmaligen Auftreten mindestens eines B-Symptoms zeigt sich für die relevante Teilpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In Bezug auf den Endpunkt B-Symptome liegt somit weder ein Vor- noch ein Nachteil für Pembrolizumab vor.

Insgesamt ergibt sich in der Kategorie Morbidität eine deutliche Verbesserung in der Symptomatik unter Pembrolizumab gegenüber Brentuximab Vedotin.

Lebensqualität

Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie KEYNOTE 204 die Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 eingesetzt. Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier Responderanalysen für die Zeit bis erstmaligen Verschlechterung (definiert als Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert) vor.

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche, emotionale, soziale Funktion und Rollenfunktion zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab gegenüber Brentuximab Vedotin.

Für den Endpunkt kognitive Funktion zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Insgesamt zeigen sich in der Kategorie Lebensqualität durch eine Behandlung mit Pembrolizumab bei eingeschränkter Aussagesicherheit konsistente und teilweise große positive Effekte bei mehreren Endpunkten.

Es ergibt sich ein deutlicher Vorteil von Pembrolizumab bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse

In der Studie KEYNOTE 204 haben im Interventionsarm 97,5 % der Patienten ein unerwünschtes Ereignis erfahren. Im Vergleichsarm waren es 95,2 % der Patienten. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt unerwünschte Ereignisse gesamt werden lediglich ergänzend dargestellt.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich für die relevante Teilpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Brentuximab Vedotin.

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich für die relevante Teilpopulation jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt immunvermittelte SUEs sowie für immunvermittelte schwere UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Spezifische UEs

Eine Auswahl spezifischer UEs ist nicht möglich, da die Daten zu häufigen UEs, schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs für die relevante Teilpopulation unvollständig sind. Dies resultiert daraus, dass die Auswertungen zur relevanten Teilpopulation den Subgruppenanalysen des pharmazeutischen Unternehmers entnommen wurden. Im Dossier liegen Subgruppenanalysen jedoch nur für häufige UEs / schwere UEs / SUEs, für die sich in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt hat, vor.

In der Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer selektiv Daten nur für die Neuropathien (PTs periphere Neuropathie und periphere sensorische Neuropathie) nach. Die Ergebnisse zu Neuropathien werden deshalb für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Zwar lässt sich für Pembrolizumab im Vergleich zu Brentuximab Vedotin ein statistisch signifikanter Vorteil bei den schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) feststellen; dieser Vorteil ist allerdings bezogen auf seine Effektgröße nicht ausreichend, um für die gesamte Endpunktkategorie einen für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied festzustellen.

Somit lässt sich in dieser Endpunktkategorie für Pembrolizumab im Vergleich zu Brentuximab Vedotin weder ein relevanter Vorteil noch ein Nachteil feststellen.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber Brentuximab Vedotin liegen aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie KEYNOTE 204 Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Gesundheitszustand, Symptomatik), gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Hinsichtlich der Mortalität kann für Pembrolizumab im Vergleich zu Brentuximab Vedotin weder ein Vorteil noch ein Nachteil festgestellt werden. Bislang sind die Anteile der

verstorbenen Patienten sehr klein; finale Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen noch aus.

In der Kategorie Morbidität zeigen sich positive Effekte der Behandlung mit Pembrolizumab, welche für die Endpunkte Erschöpfung, Schmerzen und Appetitverlust beobachtet wurden. Diese werden insgesamt als eine deutliche Verbesserung der Symptomatik bewertet werden.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich positive Effekte der Behandlung mit Pembrolizumab, welche für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, emotionale, soziale, körperliche Funktion und Rollenfunktion beobachtet wurden. Diese werden insgesamt als eine deutliche Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bewertet.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich bei den schwerwiegende UE, bei Abbrüchen wegen UE, für den Endpunkt immunvermittelte SUEs sowie für immunvermittelte schwere UEs jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen vor. Bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Brentuximab Vedotin vor. Dieser Vorteil ist allerdings bezogen auf seine Effektgröße nicht ausreichend um für die gesamte Endpunktkategorie einen für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied festzustellen. Somit lässt sich in dieser Endpunktkategorie für Pembrolizumab im Vergleich zu Brentuximab Vedotin weder ein relevanter Vorteil noch ein Nachteil feststellen.

In der Gesamtbewertung findet Berücksichtigung, dass in den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität bedeutsame Vorteile von Pembrolizumab im Vergleich zu Brentuximab Vedotin vorliegen.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse stellt der G-BA für Pembrolizumab in der Behandlung von Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt und für welche Brentuximab Vedotin die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt, einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Brentuximab Vedotin fest.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen einer offenen, randomisierten, kontrollierten Studie. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie als niedrig eingestuft.

In den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ist für die Ergebnisse zum EORTC QLQ-C30 von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Dies begründet sich zum einen in der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung und zum anderen in den im Studienverlauf stark sinkenden und zwischen den Studienarmen differenziellen Rücklaufquoten des Fragebogens.

Für die Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen systematisch verkürzte Beobachtungszeiten vor, weil die Erhebung zum Fragebogen EORTC QLQ C30 bis zur Krankheitsprogression oder bis maximal 1 Jahr, sowie bei Therapieabbruch und 30 Tage danach erfolgte. Für einen relevanten Anteil der Studienpopulation, die nach 1 Jahr Behandlung potenziell noch unter Risiko stand, liegen somit keine vollständigen Erhebungen für die gesamte Behandlungsdauer vor. Daher ist unklar, welche Effekte sich für die gesamte Behandlungsphase ergeben.

Eine weitere Unsicherheit ergibt sich daraus, dass systematisch aufbereitete Daten zu relevanten spezifischen Nebenwirkungen von Pembrolizumab für die relevante Teilpopulation nicht vorliegen. Der pharmazeutische Unternehmer reichte nur selektiv ausgewählte Daten für die Neuropathien ein.

Im Bewertungsbericht der Europäischen Arzneimittel-Agentur wird ausgeführt, dass der Behandlungseffekt von Pembrolizumab sowohl in der Studie KEYNOTE 204 als auch KEYNOTE 087 im Vergleich zu Brentuximab Vedotin bei Patienten in europäischen Studienzentren tendenziell weniger stark ausgeprägt ist als bei Patienten in nicht europäischen Studienzentren. Für die Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Auswertungen in Bezug auf den Standort der Studienzentren (Europa versus außerhalb Europa) vorgelegt. Hieraus resultiert eine Unsicherheit hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den Versorgungskontext in Deutschland.

In der Gesamtbetrachtung wird aus diesen Gründen die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen als Anhaltspunkt eingestuft.

a2) Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt und für welche Brentuximab Vedotin nicht die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt.

Begründung:
Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt und für welche Brentuximab Vedotin nicht die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt liegen keine Daten vor.

b) Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt

Begründung:

Für die pädiatrische Zielpopulation (Kinder ≥ 3 Jahre) liegen keine RCT zum direkten Vergleich von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab bei Kindern ≥ 3 Jahre und Jugendlichen mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom will der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse bei Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche anhand der Daten der Studie KEYNOTE 051 übertragen. Die Studie KEYNOTE 051 ist eine offene, 1-armige Phase 1 / 2 Studie zur Untersuchung von Pembrolizumab als Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen mit unterschiedlichen onkologischen Indikationen. Für die Nutzenbewertung sind ausschließlich Kinder und Jugendliche mit rezidivierendem und refraktärem klassischen Hodgkin Lymphom relevant, die mit mindestens 2 vorangegangenen Therapien behandelt wurden. Diese Teilpopulation wurde in der Kohorte mit einem Programmed-Cell-Death-Ligand 1 (PD-L1)-positiven fortgeschrittenen rezidivierenden oder refraktären soliden Tumor / anderem Lymphom eingeschlossen (PD-L1-positive Kohorte) und nach Einführung des 7. Amendments in der Kohorte mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin Lymphom (nachfolgend r/r c-HL-Kohorte bezeichnet).

In der r/r cHL-Kohorte wurden Kinder und Jugendliche ≥ 3 Jahre und ≤ 18 Jahre, unabhängig vom PD-L1-Status eingeschlossen, die entweder ein refraktäres klassisches Hodgkin Lymphom nach der Erstlinientherapie oder ein Hochrisiko und rezidivierendes klassisches Hodgkin Lymphom nach der Erstlinientherapie oder ein rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin Lymphom nach der Zweitlinientherapie hatten.

Die relevante Population mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin Lymphom setzt sich wie folgt zusammen:

- 22 Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin Lymphom, davon
  - 15 Patienten in der PD-L1-positiv-Kohorte und
  - 7 Patienten in der r/r-cHL-Kohorte
- 3 der 22 Patienten haben nur 1 Vortherapie und sind nicht relevant für das vorliegende Anwendungsgebiet. Es ist unklar, in welche Kohorte diese Patienten eingeschlossen wurden

Primärer Endpunkt der Studie KEYNOTE 051 ist die objektive Ansprechrate. Sekundäre patientenrelevante Endpunkte sind Gesamtüberleben, B-Symptomatik und unerwünschte Ereignisse.

Für den Evidenztransfer von Erwachsenen mit rezidivierendem oder refraktären klassischen Hodgkin Lymphom (Studie KEYNOTE 204) auf Kinder und Jugendliche versucht der pharmazeutische Unternehmer anhand aller Endpunkte, für die es Ergebnisse in beiden Studien gibt, die Erkenntnisse zum Zusatznutzen von Pembrolizumab bei Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche zu übertragen.

Die Übertragung von Ergebnisse von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche begründet der pharmazeutische Unternehmer mit der Vergleichbarkeit beider Populationen hinsichtlich des Wirkungsmechanismus von Pembrolizumab, dem Erkrankungsbild des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin Lymphom, sowie anhand gleichgerichteter Effekte von Pembrolizumab hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen. Ein vergleichbares Erkrankungsbild sowie eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit stellen für den G-BA wichtige Mindestvoraussetzungen für einen Evidenztransfer dar.

Zusammengenommen wird allerdings die konkrete Umsetzung des Evidenztransfers durch den pharmazeutischen Unternehmer aus den im Folgenden beschriebenen wichtigen Gründen für nicht sachgerecht erachtet:

Für einen Evidenztransfer in der Nutzenbewertung muss als weiteres maßgebliches Kriterium die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie sowohl für Kinder als auch für Erwachsene identisch sein. In der Studie KEYNOTE 204 bei erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin Lymphom wurde als Komparator Brentuximab Vedotin eingesetzt. Nach den Ausführungen der medizinischen Fachgesellschaften in der mündlichen Anhörung ist die Brentuximab Vedotin-Monotherapie im benannten Anwendungsgebiet bei Kindern keine geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie. Stattdessen soll Brentuximab Vedotin im Anwendungsgebiet bei Kindern nur in Kombination mit geeigneten Chemotherapeutika angewendet werden (siehe auch unter Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Punkt 4). Damit weicht die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Population der Erwachsenen und Kinder bezüglich des Arzneimittels Brentuximab Vedotin voneinander ab. Eine Übertragung von Evidenz der Erwachsenenstudie auf die pädiatrische Population ist damit nicht möglich.

Zudem unterscheiden sich die erwachsene und pädiatrische Studienpopulation dadurch, dass ein relevanter Anteil der pädiatrischen Population bereits mit Brentuximab Vedotin vorbehandelt wurde. Für erwachsene Patienten, die mit Brentuximab Vedotin vorbehandelt wurden, liegt kein Zusatznutzen vor (Beschluss vom 17.11.2017; Pembrolizumab beim Hodgkin Lymphom), der auf die Kinderpopulation übertragen werden könnte.

Bei den anzulegenden Maßstäben für die Anerkennung von Evidenz auf Grundlage einer niedrigen Evidenzstufe werden zudem die Besonderheiten und Limitierungen in der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien berücksichtigt.

Insgesamt lässt sich auf der Grundlage des Evidenztransfers kein Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen ableiten.

Unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung und der Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften kann Pembrolizumab für pädiatrische Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin Lymphom in der patientenindividuellen Abwägung in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes mit dem Wirkstoff Pembrolizumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren und Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt."

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 3 Patientengruppen unterschieden:

a1) Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt und für welche Brentuximab Vedotin die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt.

a2) Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt und für welche Brentuximab Vedotin nicht die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt.

b) Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt

Patientenpopulation a1)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt.

Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe wurden die Behandlungsoptionen Strahlentherapie, Brentuximab Vedotin, Vinblastin, Vinorelbin, Gemcitabin, Bendamustin, Lenalidomid, Etoposid sowie die autologe und allogene Stammzelltransplantation (jeweils nach erreichter Remission) als geeignete Komparatoren benannt.

Für die in der Patientenpopulation a1 betrachteten Patienten stellt Brentuximab Vedotin die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die offene randomisierte kontrollierte Studie KEYNOTE 204 vor, in der Pembrolizumab mit Brentuximab Vedotin verglichen wurde.

Hinsichtlich der Mortalität kann für Pembrolizumab im Vergleich zu Brentuximab Vedotin weder ein Vorteil noch ein Nachteil festgestellt werden. Bislang sind die Anteile der verstorbenen Patienten sehr klein; finale Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen noch aus.

Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich positive Effekte der Behandlung mit Pembrolizumab, die insgesamt als eine deutliche Verbesserung bewertet werden.

In der Gesamtbetrachtung zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen lassen sich für die Nutzenbewertung für Pembrolizumab im Vergleich zu Brentuximab Vedotin weder relevante Vorteile noch Nachteile feststellen.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse stellt der G-BA für Pembrolizumab in der Behandlung von Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt und für welche Brentuximab Vedotin die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt, einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Brentuximab Vedotin fest.

Das Verzerrungspotential wird als hoch eingestuft. Es kann somit in Bezug auf die Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt abgeleitet werden.

Patientenpopulation a2)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt.

Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe wurden die Behandlungsoptionen Strahlentherapie, Brentuximab Vedotin, Vinblastin, Vinorelbin, Gemcitabin, Bendamustin, Lenalidomid, Etoposid sowie die autologe und allogene Stammzelltransplantation (jeweils nach erreichter Remission) als geeignete Komparatoren benannt.

Für die in der Patientenpopulation a2 betrachteten Patienten stellt Brentuximab Vedotin nicht die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt und für welche Brentuximab Vedotin nicht die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt liegen keine Daten vor.

Somit ist ein Zusatznutzen für Pembrolizumab nicht belegt.

Patientenpopulation b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt.

Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe wurden die Behandlungsoptionen Chemotherapie (jeweils geeignete Induktions- und Hochdosischemotherapieschemata), Bestrahlung, autologe oder allogene Stammzelltransplantation jeweils nach erreichter Remission, Brentuximab Vedotin in Kombination mit geeigneten Chemotherapeutika sowie Nivolumab als geeignete Komparatoren benannt.

Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab bei Kindern ≥ 3 Jahre und Jugendlichen mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom will der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse bei Erwachsenen (KEYNOTE 204) auf Kinder und Jugendliche anhand der Daten der Studie KEYNOTE 051 übertragen. Die Studie KEYNOTE 051 ist eine offene, 1-armige Phase 1 / 2 Studie zur Untersuchung von Pembrolizumab als Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen mit unterschiedlichen onkologischen Indikationen.

Die konkrete Umsetzung des Evidenztransfers durch den pharmazeutischen Unternehmer wird als nicht sachgerecht erachtet, weil die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für Kinder und Erwachsene bezüglich der Anwendung von Brentuximab Vedotin nicht identisch ist. In der Studie KEYNOTE 204 bei erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin Lymphom wurde als Komparator

Brentuximab Vedotin in Monotherapie eingesetzt. Nach den Ausführungen der medizinischen Fachgesellschaften in der mündlichen Anhörung ist die Brentuximab Vedotin-Monotherapie im benannten Anwendungsgebiet bei Kindern keine geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie. Stattdessen soll Brentuximab Vedotin im Anwendungsgebiet bei Kindern nur in Kombination mit geeigneten Chemotherapeutika angewendet werden. Damit weicht die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Population der Erwachsenen und Kinder bezüglich des Arzneimittels Brentuximab Vedotin voneinander ab. Eine Übertragung von Evidenz der Erwachsenenstudie auf die pädiatrische Population ist damit nicht möglich. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Pembrolizumab kann im vorliegenden Anwendungsgebiet für pädiatrische Patienten in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen.

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).

Die im vorliegenden Verfahren vom pharmazeutischen Unternehmer hergeleitete Anzahl der Patienten der GKV-Zielpopulation stellt eine Unterschätzung dar, weil Patienten, die vor dem Betrachtungsjahr neu erkrankt sind und im Betrachtungsjahr in die Zielpopulation von Pembrolizumab fallen nicht berücksichtigt wurden.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Keytruda (Wirkstoff: Pemrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 26. Mai 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pemrolizumab darf nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom (cHL) erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie oder Fachärztinnen und Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt pädiatrische Hämatologie und Onkologie.

Zudem sind für die Behandlung der Kinder und Jugendlichen die Anforderungen entsprechend der Richtlinie zur Kinderonkologie zu beachten.

Gemäß den Vorgaben der Zulassungsbehörde hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial sowie ein Patientenpass zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen sowie der Patientenpass enthalten insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter KEYTRUDA potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA mit dem Patienten besprechen. Der Patientenpass soll dem Patienten zur Verfügung gestellt werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2021).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Es wurden die in den Fachinformationen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße von Erwachsenen: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht von Erwachsenen: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916). Für Kinder im Altern von 3 Jahren wurde ein durchschnittliches Körpergewicht von 16,2 kg und für Jugendliche im Alter von 17-Jahren ein durchschnittliches Körpergewicht von 67,0 kg herangezogen.[2]

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
a) Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7 Zyklen	1	8,7
b) Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt.				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
a) Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a]				

2 Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/Patient/ Jahr
Brentuximab vedotin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Vinblastin	max. 1 x pro 7-Tage-Zyklus3	52,1 Zyklen	1	52,1
Strahlentherapie	patientenindividuell unterschiedlich			
allogene Stammzelltransplantation	patientenindividuell unterschiedlich			
autologe Stammzelltransplantation	patientenindividuell unterschiedlich			
b) Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt.				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe[b]	patientenindividuell unterschiedlich			

[a] Es werden nur für die Wirkstoffe Brentuximab vedotin und Vinblastin Kosten dargestellt. Neben diesen stellen auch die Arzneimittel Etoposid, Vinorelbin, Gemcitabin, Bendamustin und Lenalidomid geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar. Diese Arzneimittel sind jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden.

[b] Alle Arzneimitteltherapien, die einen geeigneten Komparator für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellen, sind im vorliegenden AWG nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden

3 Laut Fachinformation (Teva, Stand Januar 2020) wird empfohlen, Vinorelbin nicht häufiger als einmal innerhalb von 7 Tagen anzuwenden. Die Gabe kann auch seltener erfolgen.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag	Behand-lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts-verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
a) Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
b) Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt.					
Pembrolizumab	2 mg/ kg = 32,4 mg - 134 mg	32,4 mg - 134 mg	1 x 100 mg - 2 x 100 mg	17,4	17,4 x 100 mg - 34,8 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a]					
Brentuximab vedotin	1,8 mg/kg = 138,6 kg	138,6 kg	3 x 50 mg	17,4	52,2 x 50 mg
Vinblastin	4 mg/m2 - 6 mg/m2	7,6 mg - 11,4 mg	1 x 10 mg - 2 x 10 mg	52,1	52,1 x 10 mg - 104,2 x 10 mg
Strahlentherapie	patientenindividuell unterschiedlich				
allogene Stammzelltransplantation	patientenindividuell unterschiedlich				

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag	Behand-lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts-verbrauch nach Wirkstärke
autologe Stammzelltransplantation	patientenindividuell unterschiedlich				
b) Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt.					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe[b]	patientenindividuell unterschiedlich				
[a] Es werden nur für die Wirkstoffe Brentuximab vedotin und Vinblastin Kosten dargestellt. Neben diesen stellen auch die Arzneimittel Etoposid, Vinorelbin, Gemcitabin, Bendamustin und Lenalidomid geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar. Diese Arzneimittel sind jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden. [b] Alle Arzneimitteltherapien, die einen geeigneten Komparator für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellen, sind im vorliegenden AWG nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden					

Kosten:
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.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabe-preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie-bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
a) Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt und b) Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT)					

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt.					
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	3.037,06 €	1,77 €	170,17 €	2.865,12 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a]					
Brentuximab vedotin 50 mg	1 PIK	3.429,04 €	1,77 €	192,56 €	3.234,71 €
Vinblastin 10 mg	1 DFL	129,90 €	1,77 €	15,04 €	113,09 €
Strahlentherapie	patientenindividuell unterschiedlich				
allogene Stammzelltransplantation	patientenindividuell unterschiedlich				
autologe Stammzelltransplantation	patientenindividuell unterschiedlich				
b) Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt.					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe[b]	patientenindividuell unterschiedlich				
[a] Es werden nur für die Wirkstoffe Brentuximab vedotin und Vinblastin Kosten dargestellt. Neben diesen stellen auch die Arzneimittel Etoposid, Vinorelbin, Gemcitabin, Bendamustin und Lenalidomid geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar. Diese Arzneimittel sind jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden. [b] Alle Arzneimitteltherapien, die einen geeigneten Komparator für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellen, sind im vorliegenden AWG nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden					
Abkürzungen: DFL = Durchstechflaschen; IFK = Infusionslösungskonzentrat; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates					

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2021

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 Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für

zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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:
Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung 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 zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekostenermittlung

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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. Mai 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. April 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 30. März 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pemrolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 31. März 2021 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 Pemrolizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. Juni 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juli 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juli 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 9. August 2021 statt.

Mit Schreiben vom 9. August 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 23. August 2021 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 7. September 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. September 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	**Datum**	**Beratungsgegenstand**
Unterausschuss Arzneimittel	26. Mai 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	7. April 2021	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. August 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. August 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	18. August 2021 1. September 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. September 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. September 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Pemrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom, vorbehandelte Patienten, ≥ 3 Jahre)

Vom 16. September 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. September 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 2. September 2021 (BAnz AT 22.10.2021 B4), wie folgt zu ändern:

I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab in der Fassung des Beschlusses vom 14. Mai 2020 zu dem Anwendungsgebiet „…ist als Monotherapie oder in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 1) angezeigt.“ nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Pemrolizumab

Beschluss vom: 16. September 2021
In Kraft getreten am: 16. September 2021
BAnz AT 03.11.2021 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 9. März 2021):

Keytruda ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren und Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. September 2021):

Es handelt sich um eine Indikationserweiterung für Pembrolizumab als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, auf Kinder und Jugendliche sowie auf eine frühere Therapiesituation in der Behandlung Erwachsener.

Die Indikation zur Behandlung Erwachsener in der Therapiesituation nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, ist Gegenstand des Beschlusses über die Nutzenbewertung von Pembrolizumab vom 17.11.2017.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe

a1) Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt und für welche Brentuximab Vedotin die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pemrolizumab gegenüber Brentuximab Vedotin:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

a2) Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt und für welche Brentuximab Vedotin nicht die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pemrolizumab gegenüber allen weiteren Behandlungsoptionen im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

b) Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pemrolizumab gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:

a1) Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt und für welche Brentuximab Vedotin die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Morbidität	↑	Vorteile in den Endpunkten Erschöpfung, Schmerzen und Appetitverlust
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile in den Endpunkten globaler Gesundheitsstatus, körperliche, emotionale und soziale Funktion und Rollenfunktion
Nebenwirkungen	↑	statistisch signifikanter Vorteil im Endpunkt schwere UE, aber kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie KEYNOTE 204: Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin

Relevante Teilpopulation: Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom, die mit ≥ 2 vorangegangenen Therapien behandelt wurden

Mortalität

Endpunkt	Pembrolizumab		Brentuximab Vedotin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[b] [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Effektschätzer HR [95 %-KI][c] p-Wert[d,e] Absolute Differenz (AD)[a]
Mortalität					
Gesamtmortalität[e]	151	k. A. 16 (10,6)	153	k. A. 27 (17,6)	RR: 0,60 [0,34; 1,07] 0,080[f]

Morbidität

Endpunkt	Pembrolizumab		Brentuximab Vedotin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[b] [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Effektschätzer HR [95 %-KI] [c] p-Wert[d] Absolute Differenz (AD)[a]
Symptomatik (EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung[g])					
Erschöpfung	121	n. e. [8,3; n. b.] 49 (40,5)	124	4,1 [2,8; 6,0] 64 (51,6)	0,57 [0,39; 0,83] 0,004
Übelkeit und Erbrechen	121	24,8 [10,3; n. b.] 41 (33,9)	124	n. e. [5,8; n. b.] 41 (33,1)	0,72 [0,46; 1,13] 0,155
Schmerzen	121	24,6 [11,8; n. b.] 42 (34,7)	124	5,5 [4,1; 8,7] 56 (45,2)	0,51 [0,33; 0,78] 0,002 AD: +19,1 Monate
Dyspnoe	121	n. e. [15,1; n. b.] 37 (30,6)	124	12,3 [10,8; n. b.] 37 (29,8)	0,75 [0,47; 1,20] 0,239
Endpunkt	**Pembrolizumab**		**Brentuximab Vedotin**		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[b] [95 %-KI]	Effektschätzer HR [95 %-KI] [c] p-Wert[d] Absolute Differenz (AD)[a]

		Patienten mit Ereignis n (%)		*Patienten mit Ereignis n (%)*	
Schlaflosigkeit	121	n. e. [8,5; n. b.] 46 (38,0)	124	8,3 [4,9; 17,5] 49 (39,5)	0,75 [0,49; 1,15] 0,190
Appetitverlust	121	25,7 [25,7; n. b.] 26 (21,5)	124	11,0 [4,5; n. b.] 45 (36,3)	0,37 [0,22; 0,61] <0,001 AD: +14,7 Monate
Verstopfung	121	24,9 [24,9; n. b.] 33 (27,3)	124	27,0 [12,2; 27,0] 31 (25,0)	0,81 [0,48; 1,36] 0,424
Diarrhö	121	24,6 [11,1; n. b.] 39 (32,2)	124	n. e. [7,5; n. b.] 34 (27,4)	0,91 [0,57; 1,45] 0,689
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
≥ 7 Punkte	121	n. e. [15,1; n. b.] 38 (31,4)	124	8,6 [5,6; n. b.] 45 (36,3)	0,69 [0,44; 1,08] 0,105
≥ 10 Punkte	121	n. e. 34 (28,1)	124	11,0 [7,5; n. b.] 43 (34,7)	0,65 [0,41; 1,03] 0,065
B-Symptome[i]	84[j]	n. e. 8 (9,5)	93[j]	n. e. 12 (12,9)	0,40 [0,15; 1,06] 0,067
Fieber	84[j]	k. A.	93[j]	k. A.	k. A.
Nachtschweiß	84[j]	k. A.	93[j]	k. A.	k. A.
Gewichtsverlust	84[j]	k. A.	93[j]	k. A.	k. A.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	**Pembrolizumab**		**Brentuximab Vedotin**		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[b] [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Effektschätzer HR [95 %-KI][c] p-Wert[d] Absolute Differenz (AD)[a]
EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung[k])					
Globaler Gesundheits-status	121	19,5 [11,1; 26,2] 43 (35,5)	124	6,5 [4,4; 11,6] 52 (41,9)	0,57 [0,37; 0,87] 0,009

					AD: +13 Monate
Körperliche Funktion	121	n. e. [12,9; n. b.] 38 (31,4)	124	8,5 [6,2; 19,5] 49 (39,5)	0,52 [0,33; 0,80] 0,003
Rollenfunktion	121	n. e. [8,4; n. b.] 47 (38,8)	124	4,5 [3,0; 8,5] 63 (50,8)	0,51 [0,35; 0,76] <0,001
Emotionale Funktion	121	25,7 [11,1; n. b.] 41 (33,9)	124	6,4 [4,5; 10,8] 53 (42,7)	0,53 [0,35; 0,82] 0,004 AD: +19,3 Monate
Kognitive Funktion	121	13,1 [5,7; n. b.] 52 (43,0)	124	6,1 [4,2; n. b.] 50 (40,3)	0,83 [0,56; 1,24] 0,375
Soziale Funktion	121	17,0 [11,1; n. b.] 46 (38,0)	124	7,9 [4,2; 11,4] 50 (40,3)	0,54 [0,35; 0,83] 0,005 AD: +9,1 Monate

Nebenwirkungen[l]

Endpunkt	**Pembrolizumab**		**Brentuximab Vedotin**		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[b] [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Effektschätzer HR [95 %-KI] [c] p-Wert[d] Absolute Differenz (AD)[a]
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	121	0,5 [0,1; 0,7][m] 118 (97,5)	125	0,5 [0,3; 0,7][m] 119 (95,2)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	121	n. e. [25,9; n. b.][m] 36 (29,8)	125	n. e. [13,7; n. b.][m] 30 (24,0)	0,92 [0,56; 1,51] 0,736
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	121	13,4 [9,2; n. b.][m] 55 (45,5)	125	10,5 [5,6; n. b.][m] 55 (44,0)	0,67 [0,46; 0,99] 0,043 AD: + 2,9 Monate

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	121	n. e. 16 (13,2)	125	n. e. 21 (16,8)	0,54 [0,28; 1,06] 0,072
Immunvermittelte SUEs					
	121	n. e. 11 (9,1)	125	n. e. 5 (4,0)	1,80 [0,62; 5,27] 0,282
Immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	121	n. e. 10 (8,3)	125	n. e. 5 (4,0)	1,45 [0,49; 4,32] 0,506

a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
b Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
c Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach vorangegangene auto-SZT (ja vs. nein) und Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Frührezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie vs. Spätrezidiv ≥ 12 Monate nach Erstlinientherapie)
d 2-seitiger p-Wert (Wald-Test)
e Auswertungen zum Gesamtüberleben waren zum 2. Datenschnitt nicht geplant; in Modul 4 A liegen keine Daten vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird ersatzweise die Rate der Todesfälle herangezogen, Ergebnisse liegen dazu nur für die Gesamtpopulation vor. Die Ergebnisse zu Todesfällen wurden aus den Angaben zu Studienabbrüchen entnommen.
f Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)
g definiert als eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert
i operationalisiert als Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von mindestens einem B-Symptom (Fieber > 38°C, Nachtschweiß, unerklärbarer Gewichtsverlust > 10 % des Körpergewichts in ≤ 6 Monaten)
j berücksichtigt werden ausschließlich Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn keine B-Symptome aufgewiesen haben
k definiert als eine Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert
l ausschließlich der MedDRA-Begriffe „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“
m Berechnung des IQWiG (Wochen*7*12/365,25)

Verwendete Abkürzungen:
AD: Absolute Differenz; auto: autologe; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SZT: Stammzelltransplantation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs. = versus

a2) Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt und für welche Brentuximab Vedotin nicht die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

Morbidität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

Erläuterungen:
↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

b) Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

Erläuterungen:
↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

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

a) Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt.

ca. 110 bis 220 Patienten

b) Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT)

oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt.

ca. 10 bis 20 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Keytruda (Wirkstoff: Pemrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 26. Mai 2021):
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pemrolizumab darf nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom (cHL) erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie oder Fachärztinnen und Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt pädiatrische Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Zudem sind für die Behandlung der Kinder und Jugendlichen die Anforderungen entsprechend der Richtlinie zur Kinderonkologie zu beachten.

Gemäß den Vorgaben der Zulassungsbehörde hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial sowie ein Patientenpass zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen sowie der Patientenpass enthalten insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Keytruda potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.
Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit Keytruda mit dem Patienten besprechen. Der Patientenpass soll dem Patienten zur Verfügung gestellt werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

a) Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab	99 706,18 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a]	
Brentuximab Vedotin	168 851,86 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Vinblastin	5 891,99 € - 11 783,98 €
Strahlentherapie	patientenindividuell unterschiedlich
allogene Stammzelltransplantation	patientenindividuell unterschiedlich
autologe Stammzelltransplantation	patientenindividuell unterschiedlich
[a] Es werden nur für die Wirkstoffe Brentuximab Vedotin und Vinblastin Kosten dargestellt. Neben diesen stellen auch die Arzneimittel Etoposid, Vinorelbin, Gemcitabin, Bendamustin und Lenalidomid geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar. Diese Arzneimittel sind jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden.	

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. September 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	8,7 – 17,4	617,02 € - 1 234,05 €
Brentuximab Vedotin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Vinblastin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	52,1	4 220,10 €

b) <u>Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt</u>

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab	49 853,09 € - 99 706,18 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach ärztlicher Maßgabe[b]	
[b] Alle Arzneimitteltherapien, die einen geeigneten Komparator für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellen, sind im vorliegenden AWG nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden.	

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. September 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1 234,05 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 16. September 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 16. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

77

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Pembrolizumab
(neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom, vorbehandelte Patienten, ≥ 3 Jahre)

Vom 16. September 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. September 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 2. September 2021 (BAnz AT 22.10.2021 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab in der Fassung des Beschlusses vom 14. Mai 2020 zu dem Anwendungsgebiet „… ist als Monotherapie oder in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 1) angezeigt.“ nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Pembrolizumab

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 9. März 2021):

Keytruda ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren und Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. September 2021):

Es handelt sich um eine Indikationserweiterung für Pembrolizumab als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, auf Kinder und Jugendliche sowie auf eine frühere Therapiesituation in der Behandlung Erwachsener.

Die Indikation zur Behandlung Erwachsener in der Therapiesituation nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, ist Gegenstand des Beschlusses über die Nutzenbewertung von Pembrolizumab vom 17. November 2017.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe

a1) Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt und für welche Brentuximab Vedotin die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber Brentuximab Vedotin:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

a2) Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt und für welche Brentuximab Vedotin nicht die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber allen weiteren Behandlungsoptionen im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

b) Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:*

a1) Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt und für welche Brentuximab Vedotin die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Morbidität	↑	Vorteile in den Endpunkten Erschöpfung, Schmerzen und Appetitverlust
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile in den Endpunkten globaler Gesundheitsstatus, körperliche, emotionale und soziale Funktion und Rollenfunktion
Nebenwirkungen	↑	statistisch signifikanter Vorteil im Endpunkt schwere UE, aber kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

Studie KEYNOTE 204: Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin

Relevante Teilpopulation: Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom, die mit ≥ 2 vorangegangenen Therapien behandelt wurden

* Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-35) und dem Addendum (A21-104) sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt	Pembrolizumab N	Pembrolizumab Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Brentuximab Vedotin N	Brentuximab Vedotin Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[b] [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Intervention vs. Kontrolle Effektschätzer HR [95 %-KI][c] p-Wert[d,e] Absolute Differenz (AD)[a]
Mortalität					
Gesamtmortalität[e]	151	k. A. 16 (10,6)	153	k. A. 27 (17,6)	RR: 0,60 [0,34; 1,07] 0,080[f]

Morbidität

Endpunkt	Pembrolizumab N	Pembrolizumab Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Brentuximab Vedotin N	Brentuximab Vedotin Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[b] [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Intervention vs. Kontrolle Effektschätzer HR [95 %-KI][c] p-Wert[d] Absolute Differenz (AD)[a]
Symptomatik (EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung[g])					
Erschöpfung	121	n. e. [8,3; n. b.] 49 (40,5)	124	4,1 [2,8; 6,0] 64 (51,6)	0,57 [0,39; 0,83] 0,004
Übelkeit und Erbrechen	121	24,8 [10,3; n. b.] 41 (33,9)	124	n. e. [5,8; n. b.] 41 (33,1)	0,72 [0,46; 1,13] 0,155
Schmerzen	121	24,6 [11,8; n. b.] 42 (34,7)	124	5,5 [4,1; 8,7] 56 (45,2)	0,51 [0,33; 0,78] 0,002 AD: +19,1 Monate
Dyspnoe	121	n. e. [15,1; n. b.] 37 (30,6)	124	12,3 [10,8; n. b.] 37 (29,8)	0,75 [0,47; 1,20] 0,239
Schlaflosigkeit	121	n. e. [8,5; n. b.] 46 (38,0)	124	8,3 [4,9; 17,5] 49 (39,5)	0,75 [0,49; 1,15] 0,190
Appetitverlust	121	25,7 [25,7; n. b.] 26 (21,5)	124	11,0 [4,5; n. b.] 45 (36,3)	0,37 [0,22; 0,61] < 0,001 AD: +14,7 Monate
Verstopfung	121	24,9 [24,9; n. b.] 33 (27,3)	124	27,0 [12,2; 27,0] 31 (25,0)	0,81 [0,48; 1,36] 0,424
Diarrhö	121	24,6 [11,1; n. b.] 39 (32,2)	124	n. e. [7,5; n. b.] 34 (27,4)	0,91 [0,57; 1,45] 0,689
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
≥ 7 Punkte	121	n. e. [15,1; n. b.] 38 (31,4)	124	8,6 [5,6; n. b.] 45 (36,3)	0,69 [0,44; 1,08] 0,105
≥ 10 Punkte	121	n. e. 34 (28,1)	124	11,0 [7,5; n. b.] 43 (34,7)	0,65 [0,41; 1,03] 0,065

Endpunkt	Pembrolizumab N	Pembrolizumab Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Brentuximab Vedotin N	Brentuximab Vedotin Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[b] [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Intervention vs. Kontrolle Effektschätzer HR [95 %-KI][c] p-Wert[d] Absolute Differenz (AD)[a]
B-Symptome[i]	84[j]	n. e. 8 (9,5)	93[j]	n. e. 12 (12,9)	0,40 [0,15; 1,06] 0,067
Fieber	84[j]	k. A.	93[j]	k. A.	k. A.
Nachtschweiß	84[j]	k. A.	93[j]	k. A.	k. A.
Gewichtsverlust	84[j]	k. A.	93[j]	k. A.	k. A.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Pembrolizumab N	Pembrolizumab Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Brentuximab Vedotin N	Brentuximab Vedotin Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[b] [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Intervention vs. Kontrolle Effektschätzer HR [95 %-KI][c] p-Wert[d] Absolute Differenz (AD)[a]
EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung[k])					
Globaler Gesundheitsstatus	121	19,5 [11,1; 26,2] 43 (35,5)	124	6,5 [4,4; 11,6] 52 (41,9)	0,57 [0,37; 0,87] 0,009 AD: +13 Monate
Körperliche Funktion	121	n. e. [12,9; n. b.] 38 (31,4)	124	8,5 [6,2; 19,5] 49 (39,5)	0,52 [0,33; 0,80] 0,003
Rollenfunktion	121	n. b. [8,4; n. b.] 47 (38,8)	124	4,5 [3,0; 8,5] 63 (50,8)	0,51 [0,35; 0,76] < 0,001
Emotionale Funktion	121	25,7 [11,1; n. b.] 41 (33,9)	124	6,4 [4,5; 10,8] 53 (42,7)	0,53 [0,35; 0,82] 0,004 AD: +19,3 Monate
Kognitive Funktion	121	13,1 [5,7; n. b.] 52 (43,0)	124	6,1 [4,2; n. b.] 50 (40,3)	0,83 [0,56; 1,24] 0,375
Soziale Funktion	121	17,0 [11,1; n. b.] 46 (38,0)	124	7,9 [4,2; 11,4] 50 (40,3)	0,54 [0,35; 0,83] 0,005 AD: +9,1 Monate

Nebenwirkungen[l]

Endpunkt	Pembrolizumab N	Pembrolizumab Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Brentuximab Vedotin N	Brentuximab Vedotin Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[b] [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Intervention vs. Kontrolle Effektschätzer HR [95 %-KI][c] p-Wert[d] Absolute Differenz (AD)[a]
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	121	0,5 [0,1; 0,7][m] 118 (97,5)	125	0,5 [0,3; 0,7][m] 119 (95,2)	–

Endpunkt	Pembrolizumab N	Pembrolizumab Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Brentuximab Vedotin N	Brentuximab Vedotin Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[b] [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Intervention vs. Kontrolle Effektschätzer HR [95 %-KI][c] p-Wert[d] Absolute Differenz (AD)[a]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	121	n. e. [25,9; n. b.][m] 36 (29,8)	125	n. e. [13,7; n. b.][m] 30 (24,0)	0,92 [0,56; 1,51] 0,736
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	121	13,4 [9,2; n. b.][m] 55 (45,5)	125	10,5 [5,6; n. b.][m] 55 (44,0)	0,67 [0,46; 0,99] 0,043 AD: +2,9 Monate
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	121	n. e. 16 (13,2)	125	n. e. 21 (16,8)	0,54 [0,28; 1,06] 0,072
Immunvermittelte SUEs					
	121	n. e. 11 (9,1)	125	n. e. 5 (4,0)	1,80 [0,62; 5,27] 0,282
Immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	121	n. e. 10 (8,3)	125	n. e. 5 (4,0)	1,45 [0,49; 4,32] 0,506

a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

b Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

c Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach vorangegangene auto-SZT (ja vs. nein) und Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Frührezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie vs. Spätrezidiv ≥ 12 Monate nach Erstlinientherapie)

d 2-seitiger p-Wert (Wald-Test)

e Auswertungen zum Gesamtüberleben waren zum 2. Datenschnitt nicht geplant; in Modul 4 A liegen keine Daten vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird ersatzweise die Rate der Todesfälle herangezogen, Ergebnisse liegen dazu nur für die Gesamtpopulation vor. Die Ergebnisse zu Todesfällen wurden aus den Angaben zu Studienabbrüchen entnommen.

f Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)

g definiert als eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert

i operationalisiert als Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von mindestens einem B-Symptom (Fieber > 38 °C, Nachtschweiß, unerklärbarer Gewichtsverlust > 10 % des Körpergewichts in ≤ 6 Monaten)

j berücksichtigt werden ausschließlich Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn keine B-Symptome aufgewiesen haben

k definiert als eine Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert

l ausschließlich der MedDRA-Begriffe „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“

m Berechnung des IQWiG (Wochen*7*12/365,25)

Verwendete Abkürzungen:

AD: Absolute Differenz; auto: autologe; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SZT: Stammzelltransplantation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs. = versus

a2) Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt und für welche Brentuximab Vedotin nicht die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

Erläuterungen:
↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

b) Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

Erläuterungen:
↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

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

a) Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt.

ca. 110 bis 220 Patienten

b) Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt.

ca. 10 bis 20 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Keytruda (Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 26. Mai 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_de.pdf

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

Zudem sind für die Behandlung der Kinder und Jugendlichen die Anforderungen entsprechend der Richtlinie zur Kinderonkologie zu beachten.

Gemäß den Vorgaben der Zulassungsbehörde hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial sowie ein Patientenpass zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen sowie der Patientenpass enthalten insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Keytruda potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit Keytruda mit dem Patienten besprechen. Der Patientenpass soll dem Patienten zur Verfügung gestellt werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

a) Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab	99 706,18 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a]	
Brentuximab Vedotin	168 851,86 €
Vinblastin	5 891,99 € – 11 783,98 €
Strahlentherapie	patientenindividuell unterschiedlich
allogene Stammzelltransplantation	patientenindividuell unterschiedlich
autologe Stammzelltransplantation	patientenindividuell unterschiedlich

a Es werden nur für die Wirkstoffe Brentuximab Vedotin und Vinblastin Kosten dargestellt. Neben diesen stellen auch die Arzneimittel Etoposid, Vinorelbin, Gemcitabin, Bendamustin und Lenalidomid geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar. Diese Arzneimittel sind jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden.

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. September 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	8,7 – 17,4	617,02 € – 1 234,05 €
Brentuximab Vedotin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Vinblastin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	52,1	4 220,10 €

b) Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab	49 853,09 € – 99 706,18 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach ärztlicher Maßgabe[b]	

b Alle Arzneimitteltherapien, die einen geeigneten Komparator für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellen, sind im vorliegenden AWG nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden.

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. September 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1 234,05 €

II.

Der Beschluss am Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. September 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 16. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. März 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Pembrolizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Juli 2021 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 23. August 2021 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 Patientengruppen“

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften 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

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom, vorbehandelte Patienten, ≥ 3 Jahre)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.04.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.07.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.07.2021
- **Beschlussfassung:** Mitte September 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.
Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-04-01-D-652)

Modul 1
(pdf 298.33 kB)

Modul 2
(pdf 311.39 kB)

Modul 3
(pdf 1.25 MB)

Modul 4
(pdf 6.61 MB)

Modul 4 Anhang 4-G
(pdf 3.93 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
(pdf 3.30 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Pembrolizumab (Keytruda®)

Klassisches Hodgkin-Lymphom (HL)

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren und Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab als Monotherapie:

- Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes

b) Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab als Monotherapie:

- Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes

Stand der Information: April 2021

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.07.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG
(pdf 1.08 MB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.07.2021
- Mündliche Anhörung: 09.08.2021

Bitte melden Sie sich bis zum 02.08.2021 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(doc 57.50 kB)

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 Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.07.2021** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Pembrolizumab - 2021-04-01-D-652*). 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 09.08.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.08.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte September 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 15.08.2015 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.08.2016 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.02.2017 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.06.2017 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.09.2017 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.10.2018 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.01.2019 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.04.2019 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.04.2019 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.04.2019 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.12.2019 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.12.2019 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.12.2019 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.04.2021 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)
Verfahren vom 01.04.2021 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 9. August 2021 um 10 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Wirkstoff Pemrolizumab

Ablauf

1) **Allgemeine Aspekte**

2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]**

3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit[1] des Zusatznutzens**

4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**

5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

6) **Therapiekosten, auch im Vergleich[1] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
MSD Sharp & Dohme GmbH	22.07.2021
DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie), GHSG (German Hodgkin Study Group), GPOH (Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie	22.07.2021
Takeda GmbH	20.07.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.07.2021

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Ullraum, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Kaskel, Hr. Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Groten, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Rettelbach, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie) , GHSG (German Hodgkin Study Group), GPOH (Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie						
Borchmann, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Mauz-Körholz, Fr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Takeda GmbH						
Petschulies, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, 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 MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	22.07.2021
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (KEYTRUDA®)
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
A1: Brentuximab Vedotin als nachvollziehbare Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Am 30.03.2021 hat MSD Sharp & Dohme GmbH (im Folgenden MSD genannt) für den Wirkstoff Pembrolizumab (KEYTRUDA®) ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim G-BA einge-reicht. Die Nutzenbewertung bezieht sich auf die folgende Indikation: „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren und Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt.“ Das rezidivierende oder refraktäre klassische Hodgkin-Lymphom wird nachfolgend als rrcHL abgekürzt. Das Verfahren startete am 01.04.2021. Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 01.07.2021 veröffentlicht. Das IQWiG sieht bei erwachsenen Patienten zwei Teilpopulationen. Zum einen jene, für die Brentuximab Vedotin die geeignete Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt. Hier sieht das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen aufgrund der großen Vorteile von Pembrolizumab bei der Lebensqualität sowie bei den	Insgesamt stellt Brentuximab Vedotin als Monotherapie eine relevante Vergleichstherapie für Erwachsene dar, insbesondere für Patientinnen und Patienten mit vorangegangener auto-SZT. Grundsätzlich kommt aber als Therapieoption für Erwachsene mit spätem Rezidiv nach einer auto-SZT auch eine weitere auto-SZT infrage. Für Erwachsene, die für eine SZT nicht geeignet sind und sich in späteren Therapielinien befinden, stehen zusätzliche Behandlungsoptionen zur Verfügung. Die Einschränkung der Vergleichstherapie auf Brentuximab Vedotin in der Studie KEYNOTE 204 stellt somit keine vollständige Umsetzung einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar. Folglich erlaubt die Studie KEYNOTE 204 Aussagen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab nur für Erwachsene, für die Brentuximab Vedotin gemäß ärztlicher Maßgabe eine geeignete Behandlungsoption darstellt. Daher erachtet der G-BA eine Unterteilung der Patientenpopulation bezüglich der Umsetzung einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe als sachgerecht: a1) Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt und für welche Brentuximab Vedotin die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt. und a2) Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin Lymphom nach Versagen einer autologen

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nebenwirkungen. Zum anderen jene, für die Brentuximab Vedotin nicht die geeignete Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt. Hier sei ein Zusatznutzen nicht belegt. **Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei allen Patienten nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt.** In der Studie KEYNOTE 204 wurde Pembrolizumab mit Brentuximab Vedotin verglichen. Brentuximab Vedotin war vor der Zulassung von Pembrolizumab das einzige Medikament, das für dieses Anwendungsgebiet spezifisch zugelassen ist. Es ist nutzenbewertet (nicht quantifizierbarer Zusatznutzen, (1)) und wurde als einziges Medikament im Anwendungsgebiet evidenzbasiert empfohlen (2). Die Empfehlung lautet: „*Das Antikörper-Toxin-Konjugat Brentuximab Vedotin erbrachte in einer Phase II-Studie mit 102 Patienten mit nach autologer Transplantation rezidiviertem Hodgkin Lymphom eine hohe Ansprechrate von 75% bei guter Verträglichkeit (Younes et al. 2012a). In einem 5-Jahres-Update der Studie betrug das mediane PFS 9,3 Monate und das mediane OS 40,5 Monate (Chen et al. 2016). Daher sollten Patienten mit Rezidiv oder Progress nach Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation mit Brentuximab vedotin behandelt werden*“ (Empfehlungsgrad B). Die Studie KEYNOTE 204 ist eine randomisierte, multizentrische, aktiv kontrollierte, offene Phase-III-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von	Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt und für welche Brentuximab Vedotin nicht die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Pembrolizumab als Monotherapie im Vergleich zu Brentuximab Vedotin bei erwachsenen Patienten mit rrcHL. Demnach ergeben sich im direkten Vergleich mit Brentuximab Vedotin Vorteile für Pembrolizumab in der Morbidität und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei deutlich besserer Verträglichkeit. Mit Pembrolizumab ist eine wirksame und sehr gut verträgliche Therapieoption zur Behandlung dieser unbehandelt lebensbedrohlichen Erkrankung verfügbar. Die Therapiemöglichkeiten sind trotz der positiven Entwicklungen und Heilungschancen bisher sehr eingeschränkt. Das einzige im Anwendungsgebiet spezifisch zugelassene evidenzbasiert empfohlene Arzneimittel war vor der Zulassung von Pembrolizumab Brentuximab Vedotin. Jegliche andere zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) hätte den direkten Vergleich und somit die Ergebnisse für Pembrolizumab in Zweifel gezogen. Es handelt sich daher um eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte, große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens für alle Patienten im Anwendungsgebiet. Aufgrund der Art der Vorbehandlung kann für die Patienten der Studie KEYNOTE 204 angenommen werden, dass zum Zeitpunkt der Studie tatsächlich Brentuximab Vedotin eine nachvollziehbare Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Sinne einer individuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergibt sich ein Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei allen Patienten nach Versagen einer autologen	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Fragestellung 1: Erwachsene Patienten		
S. 29, Zeile 33ff	**S1: Gesundheitszustand wie mittels EQ-VAS patientenberichtet erhoben** Anmerkung: Das IQWiG stellt fest: *„Der pU legt in seinem Dossier für den Gesundheitszustand Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um 7 bzw. 10 Punkte vor. Diese werden für die Dossierbewertung nicht herangezogen. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts […] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite).“* Vorgeschlagene Änderung: Die von Pickard et al. (3) identifizierten MID (Minimal Important Differences) stellen die heute bestverfügbare Evidenzgrundlage für eine Responderanalyse der EQ-5D VAS dar. Durch Verwendung zweier unterschiedlicher Schwellenwerte ist zudem die Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse und somit die Aussagekraft der	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) In der Studie KEYNOTE 204 wurde der Gesundheitszustand mit dem Fragebogen EQ-5D VAS für die relevante Teilpopulation erhoben. Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, definiert als eine Abnahme des Scores sowohl um ≥ 7 Punkte als auch um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, dar. Diese Responderanalysen werden für die Nutzenbewertung herangezogen. Für die Patienten der KEYNOTE 204-Studie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen sowohl für eine Abnahme des Scores um ≥ 7 Punkte als auch um ≥ 10 Punkte. In Bezug auf den Endpunkt Gesundheitszustand liegt somit weder ein Vor- noch ein Nachteil für Pembrolizumab vor.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nachweise des Zusatznutzens sichergestellt. Darüber hinaus wurden die Responderanalysen der EQ-5D VAS bereits in früheren onkologischen Verfahren verwendet und berücksichtigt. Des Weiteren wurden in bestimmten Konstellationen auch nach der Veröffentlichung des aktuellen IQWIG Methodenpapiers (V6.0) Responderanalysen der EQ-5D VAS mit einer geringeren Spannweite als 15% für die Beurteilung des patientenrelevanten Nutzens herangezogen (4). Somit stellt dieser etablierte Analyseansatz weiterhin ein valides Vorgehen im Rahmen einer Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V dar und sollte auch in diesem Anwendungsgebiet in der Bewertung Berücksichtigung finden.	
S. 27	**S2: Endpunkt Zeit bis zu ersten Folgetherapie** Anmerkung: In der Nutzenbewertung des IQWiG wird der Endpunkt „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Vorgeschlagene Änderung: Aus Sicht von MSD ist der Endpunkt „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ in der Nutzenbewertung von Pembrolizumab aus folgenden Gründen zu berücksichtigen:	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Eine Folgetherapie wird nur dann eingeleitet, wenn sich der Gesundheitszustand des Patienten verschlechtert. Daher ist die Zeit bis zur Folgetherapie ein unmittelbares Maß für die Wirksamkeit einer Therapie. Das Hinauszögern der Notwendigkeit einer Folgetherapie bedeutet für Patienten eine deutliche Risikoreduktion für das Auftreten von körperlichen und psychosozialen Belastungen und ist damit in hohem Maße patientenrelevant. Für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom spielt eine Verzögerung einer Verschlechterung der Symptomatik eine große Rolle, da die Symptome hier mit schwerwiegenden Folgen einher-gehen. Im Olaparib Verfahren vom September 2015 stellt der G-BA fest: „Der TFST kann als patientenrelevanter Endpunkt gewertet werden, weil der Beginn einer Folgetherapie für die betroffenen Patientinnen von hoher körperlicher und psychosozialer Relevanz ist. Auch in der Versorgungspraxis werden Entscheidungen über den Beginn einer Folgetherapie von Patientin und Arzt gemeinsam getroffen“ (5). Dies sollte auch im vorliegenden Verfahren gelten.	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 40, Zeile 9ff	**S3: Einordnung patientenberichteter Symptome als nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome** Anmerkung: Das IQWiG merkt an: *„Für die nachfolgenden Endpunkte geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet. Erschöpfung, Schmerzen und Appetitverlust (EORTC QLQ-C30) […] In Modul 4 A liegen keine Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie für die Endpunkte Erschöpfung, Schmerzen und Appetitverlust, erhoben dem EORTC QLQ-C30, vor. Daher werden diese Endpunkte der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome zugeordnet.“* Vorgeschlagene Änderung: Bei Erschöpfung, Schmerzen und Appetitverlust handelt es sich um schwerwiegende Symptome. Es ergibt sich ein erheblicher Zusatznutzen für Pembrolizumab bei erwachsenen Patienten mit rrcHL. Begründung: Instrumente zur Erfassung patientenberichteter Endpunkte der Kategorien Morbidität (patientenberichtete Symptome) und Lebensqualität fokussieren allein auf das, was der Patient erlebt und fühlt. Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um	Symptomatik Die Symptomatik wurde in der Studie KEYNOTE 204 mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Für den EORTC QLQ-C30 legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung Responderanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (definiert als Anstieg des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert) vor. Für die Endpunkte Erschöpfung, Schmerzen und Appetitverlust zeigte sich für die relevante Teilpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab gegenüber Brentuximab Vedotin. In der Gesamtbetrachtung zeigen sich bei eingeschränkter Aussagesicherheit teilweise große positive Effekte auf einzelne Endpunkte.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	einen gemeinsam mit Patienten nach einem standardisierten Verfahren international und multizentrisch entwickelten spezifischen Fragebogen für Patienten mit Krebserkrankung. Bei der Entwicklung wurden Betroffene von Beginn an miteinbezogen. Ein Symptom, das bei diesem iterativen Prozess der Fragebogenentwicklung in der finalen Version aufgrund seiner nachgewiesenen Patientenrelevanz Berücksichtigung findet, ist daher per se als schwerwiegend anzusehen. Ist ein Symptom nicht schwerwiegend, so schafft es das Symptom auch nicht auf die Liste der für diese Erkrankung relevanten Symptome und wird nicht abgefragt. Eine weitergehende Kategorisierung des Schweregrades gemäß einer Einteilung, in der das, was der Patient erlebt und fühlt, von Dritten bewertet wird, erscheint nicht sinnvoll. **In der Gesamtschau besteht für alle erwachsene Patienten mit rrcHL im Anwendungsgebiet auf Basis der direkt vergleichenden Studie KEYNOTE 204 auch hinsichtlich der patientenberichteten Symptome ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen.**	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.8, Zeile 4ff	**S4: Auswertungen für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) in der Drittline** Anmerkung: Das IQWiG erkennt die Auswertungen auf Basis der Gesamtpopulation nicht an, obwohl sich in der Gesamtschau keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die Subgruppe vorangegangene Therapie finden: *"Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) liegen keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu Brentuximab Vedotin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt."* Vorgeschlagene Änderung: MSD weist darauf hin, dass die Aussagen zur Gesamtpopulation der KEYNOTE 204 für das Anwendungsgebiet vollumfänglich zutreffend sind. Insbesondere, da über alle Endpunkte hinweg keine Effektmodifikationen in der Subgruppe nach vorangegangener Therapie (Eine vorangegangene Therapie vs. mindestens zwei vorangegangene Therapien) gehäuft auftreten. Zur Bestätigung legt MSD ergänzend die Analysen für die Subgruppe der Drittlinienpatienten zu den Schwerwiegenden AEOSI (Tabelle 1 im Anhang) sowie Schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5; Tabelle 2 im Anhang) vor.	Immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Für den Endpunkt immunvermittelte SUEs sowie für immunvermittelte schwere UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Es zeigen sich weder für die Schwerwiegenden AEOSI noch für die Schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) signifikante Unterschiede in den Behandlungsarmen.	
S.30, Zeile 6ff	**S5: Rückgangsrate der B-Symptomatik** Anmerkung: Das IQWiG merkt an, dass der Endpunkt Rückgangsrate der B-Symptomatik als der Anteil der Patientinnen und Patienten mit B-Symptomen (Fieber, Nachschweiß und / oder Gewichtsverlust) zu Studienbeginn, bei denen im Verlauf der Studie zu mindestens einem Zeitpunkt keine B-Symptome mehr vorlagen operationalisiert wurde. In der relevanten Teilpopulation hatten 37 (29,8 %) Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab-Arm und 32 (25,6 %) Patientinnen und Patienten im Brentuximab Vedotin-Arm B-Symptome zu Studienbeginn. Dieser Anteil sei nach Ansicht des IQWiG so gering, dass eine Betrachtung der Patientinnen und Patienten mit B-Symptomen zu Studienbeginn keine Aussagen für alle Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation erlaube. Vorgeschlagene Änderung:	B-Symptome Für den Endpunkt Zeit bis zum erstmaligen Auftreten mindestens eines B-Symptoms zeigt sich für die relevante Teilpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In Bezug auf den Endpunkt B-Symptome liegt somit weder ein Vor- noch ein Nachteil für Pembrolizumab vor.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die B-Symptomatik beim rrcHL ist definiert als (i) Fieber über 38° C, (ii) Nachtschweiß (so ausgeprägt, dass nachts mehrfach ein Wechseln der Wäsche erforderlich sein kann) und (iii) ungewollter Gewichtsverlust von mehr als 10 % des Körpergewichts (KG) innerhalb von sechs Monaten (2, 6). Die B-Symptomatik belastet den Patienten spürbar und ist daher synonym für das Krankheitserleben des Patienten. Kaloyannidis et al. (2012) (7) beispielsweise berichten, dass 29/126 Patienten in der Drittlinie, d. h., mit rrcHL nach autologer Stammzelltransplantation bei Studieneinschluss unter B-Symptomen litten. Dies sind 23 %. Auch für pädiatrische Patienten sind ähnliche Anteile berichtet (8). In der Studie KEYNOTE 204 litten mehr als ein Viertel der Patienten unter einer B-Symptomatik zu Studienbeginn (43/151 [28,5 %] im Pembrolizumab-Arm und 36/153 [23,5 %] im Brentuximab Vedotin-Arm). Es kann daher in Bezug auf die Zulassungsstudie KEYNOTE 204 nicht von einem „geringen“ Anteil von Patienten mit B-Symptomatik zu Studienbeginn gesprochen werden. Vielmehr zeigte sich im Zeitraum von Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Datenschnitt des 16. Januar 2020 bei 95,2 % der betroffenen Patienten im Pembrolizumab-Arm vs. 75 % der betroffenen Patienten im Brentuximab Vedotin-Arm ein Rückgang unter Therapie. Für die Rückgangsrate der B-Symptomatik zeigte sich somit ein patientenrelevanter, statistisch signifikanter	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	klinischer Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,27 [1,05; 1,52]; p = 0,013) zugunsten von Pembrolizumab. Dieser Effekt bestätigt sich auch für die Drittlinienpopulation, deren Ergebnisse hiermit zur Bestätigung nachgeliefert werden (Tabelle 3 im Anhang). In der Drittlinienpopulation der Studie KEYNOTE 204 gingen 37/121 (30,6 %) im Pembrolizumab-Arm und 32/125 (25,6 %) im Brentuximab Vedotin-Arm in die Analyse zur Rückgangsrate der B-Symptomatik ein. Im Zeitraum von Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Datenschnitt des 16. Januar 2020 zeigte sich bei 36/37 betroffenen Patienten im Pembrolizumab-Arm vs. 24/32 der betroffenen Patienten im Brentuximab Vedotin-Arm ein Rückgang der B-Symptomatik unter Therapie. Für die Rückgangsrate der B-Symptomatik bestätigt sich somit auch in der Drittlinie ein patientenrelevanter, statistisch signifikanter klinischer Vorteil (RR [95 %-KI]: 1,27 [1,06; 1,53]; p = 0,010) für Pembrolizumab. **In der Gesamtschau bestätigt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für Pembrolizumab für den Morbiditätsendpunkt Rückgang der B-Symptomatik.**	
S.20, Zeile 12ff	**S6: Unerwünschte Ereignisse – Erkrankung des Nervensystems** Anmerkung: Aus Sicht des IQWiG liegt für das Schwere unerwünschte Ereignis (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3) Erkrankung des	Spezifische UEs Eine Auswahl spezifischer UEs ist nicht möglich, da die Daten zu häufigen UEs, schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs für die relevante Teilpopulation unvollständig sind. Dies resultiert daraus, dass die

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nervensystems (Systemorganklasse [SOC]) eine Effektmodifikation durch das Merkmal „eine vorangegangene Therapie“ vor. Für die Patientengruppe mit 2 vorangegangenen Therapien zeige sich kein Vorteil von Pembrolizumab gegenüber Brentuximab Vedotin in Bezug auf schwere Neuropathien. Die aufgetretenen Ereignisse bei schweren Neuropathien beeinflussten nach Einschätzung des IQWiG potenziell den Vorteil von Pembrolizumab in der Gesamtrate der Schweren unerwünschten Ereignisse, der in der relevanten Teilpopulation geringer ausfiele. Vorgeschlagene Änderung: Die SOC Erkrankungen des Nervensystems und hier insbesondere die Neuropathien für die Patienten mit mindestens zwei vorangegangenen Vortherapien sind für die Einschätzung dieser SOC relevant und daher näher zu betrachten. In der S3 Leitlinie (S. 134) (2) wird angemerkt, dass Krankheit und Therapie häufig Schmerzen und Polyneuropathien verursachen, und es gibt ein eigenes Kapitel zu Polyneuropathien. Auch seitens des G-BA werden Neuropathien in den TrG zur Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin im Anwendungsgebiet (1) als für die Patienten bedeutend, aber insbesondere vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung überwiegend als kontrollierbar und behandelbar eingestuft. Da die PT Neuropathien gemäß Formatvorlage nicht im Rahmen der Subgruppenanalysen im Modul 4A für die Population der Patienten mit mindestens zwei vorangegangenen Therapien aufgeführt sind, wurden diese ergänzend für die Stellungnahme erstellt:	Auswertungen zur relevanten Teilpopulation den Subgruppenanalysen des pharmazeutischen Unternehmers entnommen wurden. Im Dossier liegen Subgruppenanalysen jedoch nur für häufige UEs / schwere UEs / SUEs, für die sich in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsgruppen gezeigt hat, vor. Unterschied zwischen den In der Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer selektiv Daten nur für die Neuropathien (PTs periphere Neuropathie und periphere sensorische Neuropathie) nach. Die Ergebnisse zu Neuropathien werden deshalb für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Hinsichtlich der Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Nervensystems zeigt sich zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,14 [0,05; 0,37]; p < 0,001) zugunsten von Pembrolizumab für den PT Periphere Neuropathie. Für den PT Periphere sensorische Neuropathie zeigt sich zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,13 [0,04; 0,45]; p = 0,001) zugunsten von Pembrolizumab (siehe Tabelle 4 bzw. Abbildung 1 bis Abbildung 3 [KM Plots] im Anhang). Hinsichtlich der Ergebnisse für Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) zeigt sich zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,11 [0,04; 0,33]; p < 0,001) zugunsten von Pembrolizumab für den PT Periphere Neuropathie. Für den PT Periphere sensorische Neuropathie zeigt sich zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,15 [0,04; 0,51]; p = 0,003) zugunsten von Pembrolizumab (siehe Tabelle 5 bzw. Abbildung 4 bis Abbildung 6 [KM Plots] im Anhang). Es sei angemerkt, dass Analysen zur Berechnung von Effektschätzern zu den Endpunkten Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) bzw. Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) für die PT Neuropathien aufgrund der geringen Ereigniszahlen (n=0 bzw. n=1 im Pembrolizumab-Arm; n=2 bzw. n=2 im Brentuximab Vedotin Arm) nicht durchgeführt wurden.	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Insgesamt bestätigt sich ein patientenrelevanter Effekt zugunsten von Pembrolizumab.	
Fragestellung 2: Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche		
S.47, Zeile 17ff S.8, Zeile 33ff	**S7: a) Informationsbeschaffung für die zweckmäßige Vergleichstherapie Brentuximab Vedotin und b) Akzeptanz des Evidenztransfers und des Zusatznutzens aus der Studie KEYNOTE 204 für die Patienten für Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit mindestens zwei vorangegangenen Therapien.** Anmerkung: **S7a:** Das IQWiG kritisiert, dass jegliche Auseinandersetzung mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet für Kinder ≥ 3 Jahre und Jugendliche fehle. Der pU führe für die weiteren Untersuchungen keine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet der vorliegenden Fragestellung durch. Eine Übertragung der Ergebnisse zu Pembrolizumab allein sei jedoch nicht sachgerecht. Für die	b) Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt Begründung: Für die pädiatrische Zielpopulation (Kinder ≥ 3 Jahre) liegen keine RCT zum direkten Vergleich von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab bei Kindern ≥ 3 Jahre und Jugendlichen mit rezidivierendem oder refraktärem

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nutzenbewertung sei immer ein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich. Das gelte auch für einen etwaigen Evidenztransfer und daher für die potenzielle Übertragung der Ergebnisse auch zur Vergleichstherapie. **S7b:** Das IQWiG stellt weiterhin fest, dass sich die erwachsene und pädiatrische Studienpopulation dadurch unterschieden, dass ein relevanter Anteil der pädiatrischen Population bereits mit Brentuximab Vedotin vorbehandelt worden sei. Für erwachsene Patientinnen und Patienten, die mit Brentuximab Vedotin vorbehandelt wurden, liege kein Zusatznutzen vor (siehe A17-23), der auf die Kinderpopulation übertragen werden könne. Vorgeschlagene Änderung: **S7a:** Die Kriterien, die für einen Evidenztransfer zu prüfen sind, wurden im eingereichten Dossier ausführlich diskutiert und sind erfüllt: 1. Die angemessene Vergleichbarkeit des Wirkmechanismus ist in Modul 2A dargestellt: Für diesen Evidenztransfer wird eine angemessene Vergleichbarkeit des Wirkmechanismus zwischen Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen vorausgesetzt. In Tumoren von Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen wurden gleichermaßen T-Zell-Infiltrate nachgewiesen, sodass die Rationale für Immun-	klassischen Hodgkin-Lymphom will der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse bei Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche anhand der Daten der Studie KEYNOTE 051 übertragen. Die Studie KEYNOTE 051 ist eine offene, 1-armige Phase 1 / 2 Studie zur Untersuchung von Pembrolizumab als Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen mit unterschiedlichen onkologischen Indikationen. Für die Nutzenbewertung sind ausschließlich Kinder und Jugendliche mit rezidivierendem und refraktärem klassischen Hodgkin Lymphom relevant, die mit mindestens 2 vorangegangenen Therapien behandelt wurden. Diese Teilpopulation wurde in der Kohorte mit einem Programmed-Cell-Death Ligand 1 (PD-L1)-positiven fortgeschrittenen rezidivierenden oder refraktären soliden Tumor / anderem Lymphom eingeschlossen (PD-L1-positive Kohorte) und nach Einführung des 7. Amendments in der Kohorte mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin Lymphom (nachfolgend r/r c-HL-Kohorte bezeichnet). In der r/r cHL-Kohorte wurden Kinder und Jugendliche ≥ 3

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Checkpoint-Signalwege als therapeutisches Target für Kinder mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen gegeben ist (9). Untersuchungsergebnisse mit weiteren PD-1-Inhibitoren unterstützen ebenfalls die Vergleichbarkeit zwischen Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen. Es wird von einer Hemmung des PD-1-Signalwegs ausgegangen, der ebenfalls von „Hodgkin-Zellen“ genutzt wird, wodurch die frühe Immundetektion umgangen wird. Daher erweisen sich PD-1-Inhibitoren als attraktive Kandidaten für pädiatrische Patienten mit klassischen Hodgkin-Lymphomen (10, 11). Die Extrapolation der Daten der Erwachsenen auf pädiatrische Patienten mit rrcHL kann daher auf Grundlage ähnlicher prognostischer und klinischer Merkmale der Krankheit, des pharmakologischen Arzneimitteleffekts und der Expositions-Wirkungs-Beziehung über alle Altersklassen hinweg akzeptiert werden (12). Dies bestätigt auch der EPAR. Dort heißt es in Abschnitt 2.1.1: „*Treatment of rrcHL in children and adolescents follows adult-based strategies*“. In Abschnitt 2.4.3 stellt die EMA ferner fest, dass “*the evidence supports a positive B/R in the target population of children 3 years and older*.“ 2. Die angemessene Vergleichbarkeit des Erkrankungsbilds zwischen Erwachsenen und Kindern ist in Modul 3A (S. 18f) dargestellt: Charakteristisch für das Hodgkin Lymphom ist das Auftreten vor allem in zwei Altersgruppen: bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen und bei Erwachsenen im	Jahre und ≤ 18 Jahre, unabhängig vom PD-L1-Status eingeschlossen, die entweder ein refraktäres klassisches Hodgkin Lymphom nach der Erstlinientherapie oder ein Hochrisiko und rezidivierendes klassisches Hodgkin Lymphom nach der Erstlinientherapie oder ein rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin Lymphom nach der Zweitlinientherapie hatten. Die relevante Population mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin Lymphom setzt sich wie folgt zusammen: • 22 Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin Lymphom, davon o 15 Patienten in der PD-L1-positiv-Kohorte und o 7 Patienten in der r/r-cHL-Kohorte • 3 der 22 Patienten haben nur 1 Vortherapie und sind nicht relevant für das vorliegende Anwendungsgebiet. Es ist unklar, in welche Kohorte diese Patienten eingeschlossen wurden Primärer Endpunkt der Studie KEYNOTE 051 ist die objektive Ansprechrate. Sekundäre patientenrele-

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	späteren Lebensalter (6, 13-15). Hinsichtlich des Erkrankungsbildes gibt es zwischen pädiatrischen Patienten und Erwachsenen keine wesentlichen Unterschiede. Das HL gehört zu den fünf meist diagnostizierten Krebserkrankungen zwischen dem 10. und dem 35. Lebensjahr (15). Im jungen Erwachsenenalter zählt das HL zu den häufigsten malignen Erkrankungen. Hodgkin-Lymphome sind mit ca. 6 % der malignen Tumoren bei Kindern und Jugendlichen etwa genauso häufig vertreten wie Non-Hodgkin-Lymphome (16). Analog zum Erkrankungsbild bei Erwachsenen liegt auch im Kindes- und Jugendalter eine männliche Prädisposition von ca. 1,5:1 vor (16). Auch die EMA stellt im EPAR in Abschnitt 3.7.1 bei *„patients with cHL in advanced settings of relapse … similar prognostic and clinical characteristics of the disease*“ fest, so dass eine angemessene Vergleichbarkeit des Erkrankungsbilds zwischen Erwachsenen und Kindern besteht. 3. Die angemessene Vergleichbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit zwischen Erwachsenen und Kindern ist in Modul 4A (S.46f) dargestellt. Die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 051 zeigen für die pädiatrische Population gleichgerichtete Effekte in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab, die denen der Erwachsenenpopulation aus Studie KEYNOTE 204 gleichwertig sind. Die vergleichbare Wirksamkeit wird anhand der Endpunkte aus der Kategorie Morbidität (B-Symptomatik, Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod, Rate an SZT als Folgetherapie, Objektive Ansprechrate, Komplette Remission und Progressionsfreies Überleben) deutlich. Das Sicherheitsprofil wird anhand der	vante Endpunkte sind Gesamtüberleben, B-Symptomatik und unerwünschte Ereignisse. Für den Evidenztransfer von Erwachsenen mit rezidivierendem oder refraktären klassischen Hodgkin Lymphom (Studie KEYNOTE 204) auf Kinder und Jugendliche versucht der pharmazeutische Unternehmer anhand aller Endpunkte, für die es Ergebnisse in beiden Studien gibt, die Erkenntnisse zum Zusatznutzen von Pembrolizumab bei Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche zu übertragen. Die Übertragung von Ergebnisse von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche begründet der pharmazeutische Unternehmer mit der Vergleichbarkeit beider Populationen hinsichtlich des Wirkungsmechanismus von Pembrolizumab, dem Erkrankungsbild des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin Lymphom, sowie anhand gleichgerichteter Effekte von Pembrolizumab hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit bei Erwachsenen sowie Kindern und

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dargestellten Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen dargelegt und zeigt sich konsistent. Auch die EMA zieht den Evidenztransfer zur Zulassung heran und schreibt: „*The available efficacy data from paediatric study KN-051 are limited, as expected due to the rarity of cHL in children. On the other hand, the high unmet medical need in paediatric patients for whom chemotherapy is no longer an option is recognised and, despite the limited available data, the proposed extrapolation of treatment effect from adults to paediatric patients with cHL in advanced settings of relapse can be considered acceptable on the basis of similar prognostic and clinical characteristics of the disease, pharmacological drug effect and exposure-response relationship across all age classes.*“ (12). Da des Weiteren für beide Populationen, sowohl für die Erwachsenen als auch die Kinder und Jugendlichen ab 3 Jahren, die zVT durch Brentuximab Vedotin abgebildet werden kann, eignet sich die Studie KEYNOTE 204 für einen Evidenztransfer und der Zusatznutzen kann auf die pädiatrischen Patienten übertragen werden. MSD reicht mit dieser Stellungnahme eine systematische Literaturrecherche sowie Studienregistersuche für die vom IQWiG kritisierte Fragestellung nach der zVT nach (17). Ebenso werden die Seiten des G-BA, EMA und AMIce (Datenbank des Arzneimittel-Informationssystem) durchsucht.	Jugendlichen. Ein vergleichbares Erkrankungsbild sowie eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit stellen für den G-BA wichtige Mindestvoraussetzungen für einen Evidenztransfer dar. Zusammengenommen wird allerdings die konkrete Umsetzung des Evidenztransfers durch den pharmazeutischen Unternehmer aus den im Folgenden beschriebenen wichtigen Gründen für nicht sachgerecht erachtet: Für einen Evidenztransfer in der Nutzenbewertung muss als weiteres maßgebliches Kriterium die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie sowohl für Kinder als auch für Erwachsene identisch sein. In der Studie KEYNOTE 204 bei erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin Lymphom wurde als Komparator Brentuximab Vedotin eingesetzt. Nach den Ausführungen der medizinischen Fachgesellschaften in der mündlichen Anhörung ist die Brentuximab Vedotin-Monotherapie im

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Im Rahmen dieser Recherche wurde eine relevante Studie identifiziert. Hierbei handelt es sich um die Studie C25002 (NCT01492088), deren Ergebnisse unter anderem in der Publikation von Locatelli et al. (18) beschrieben sind. In die Studie C25002 (NCT01492088) wurden Patienten mit rrcHL im Alter von 5-17 Jahren eingeschlossen, die sich im zweiten Rezidiv (oder später) befinden, bei denen eine systemische Chemotherapie (Induktions- oder Salvage-Chemotherapie) versagt hatte und für die eine SZT nicht in Frage kam, die Patienten diese ablehnten oder zuvor eine SZT erhalten hatten. Eine vorangegangene SZT haben 69 % der Patienten erhalten und 56 % weisen B-Symptome auf. In der KEYNOTE 204 waren das im Vergleich 36,6 % der Patienten und 23,5 % (Anteile für den Brentuximab Vedotin-Arm). Sowohl die pädiatrischen Patienten (n=16) in der Studie C25002 als auch die erwachsenen Patienten in der KEYNOTE 204 (n=152) erhielten eine Dosis von 1,8 mg/kg Brentuximab Vedotin alle drei Wochen intravenös. In der Studie C25002 ist das Gesamtüberleben (OS) mit 4,5 – 47,5 Monaten angegeben. In die Objektive Ansprechrate gingen 7 Patienten (47 %) ein, davon 5 Patienten (13 %) mit einem kompletten Ansprechen und 2 Patienten (33 %) mit einem partiellen Ansprechen. In der KEYNOTE 204 waren dies 54,2 % (Objektive Ansprechrate) im Brentuximab Vedotin-Arm. Davon hatten 24,2 % der Patienten ein komplettes Ansprechen und 30,1 % ein partielles Ansprechen. Das mediane PFS ist in der Studie C25002 mit 3,8 Monaten kürzer als das in der KEYNOTE 204 mit 8,3 Monaten. In der Studie C25002 hatten 44 % der Patienten ein SAE, in der KEYNOTE 204 waren das 21,1 %. 44 % der	benannten Anwendungsgebiet bei Kindern keine geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie. Stattdessen soll Brentuximab Vedotin im Anwendungsgebiet bei Kindern nur in Kombination mit geeigneten Chemotherapeutika angewendet werden (siehe auch unter Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Punkt 4). Damit weicht die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Population der Erwachsenen und Kinder bezüglich des Arzneimittels Brentuximab Vedotin voneinander ab. Eine Übertragung von Evidenz der Erwachsenenstudie auf die pädiatrische Population ist damit nicht möglich. Zudem unterscheiden sich die erwachsene und pädiatrische Studienpopulation dadurch, dass ein relevanter Anteil der pädiatrischen Population bereits mit Brentuximab Vedotin vorbehandelt wurde. Für erwachsene Patienten, die mit Brentuximab Vedotin vorbehandelt wurden, liegt kein Zusatznutzen vor (Beschluss vom 17.11.2017; Pembrolizumab beim Hodgkin Lymphom), der auf

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patienten hatten in der Studie C25002 eine Periphere Neuropathie. In der KEYNOTE 204 waren dies 32,2 % (Periphere Neuropathie und Periphere sensorische Neuropathie). Insgesamt ist die Studie C25002 die bestverfügbare Evidenz, die zur Anwendung von Brentuximab Vedotin bei pädiatrischen Patienten mit rrcHL im Anwendungsgebiet verfügbar ist. Die Charakteristika der Studienpopulation weisen zwar gewisse Unterschiede zu den Patienten in der KEYNOTE 204 auf. Die Ergebnisse zu Wirksamkeit anhand des Ansprechens sowie des PFS und der Nebenwirkungen geben jedoch keine Hinweise darauf, dass ein Evidenztransfer für Pembrolizumab nicht durchführbar ist. Die Ergebnisse in der Studie KEYNOTE 204 für Brentuximab Vedotin sind mit Ausnahme des kompletten Ansprechens in der Gesamtschau sogar eher besser als in der C25002, dennoch werden die Vorteile für Pembrolizumab anhand des direkten Vergleichs für die Erwachsenen deutlich gezeigt. **Insgesamt unterstreicht dieses Ergebnis der systematischen Literaturrecherche, dass sich die Studie KEYNOTE 204 für einen Evidenztransfer eignet, und dass der Zusatznutzen auf pädiatrische Patienten übertragen werden sollte.** **S7b:** Die Kritik des IQWiG, dass ein relevanter Anteil der pädiatrischen Population bereits mit Brentuximab Vedotin vorbehandelt wurde, ist aus Sicht von MSD nicht nachvollziehbar. Diese Patienten sind im Rahmen der vorliegenden Zulassungserweiterung hinzugekommen, die Daten müssen somit im Modul 4A präsentiert werden. Dem ist MSD nachgekommen. Der Evidenztransfer kann nur für	die Kinderpopulation übertragen werden könnte. Bei den anzulegenden Maßstäben für die Anerkennung von Evidenz auf Grundlage einer niedrigen Evidenzstufe werden zudem die Besonderheiten und Limitierungen in der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien berücksichtigt. Insgesamt lässt sich auf der Grundlage des Evidenztransfers kein Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen ableiten. Unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung und der Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften kann Pembrolizumab für pädiatrische Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin Lymphom in der patientenindividuellen Abwägung in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die Population durchgeführt werden, der im Rahmen der Nutzenbewertung einen Zusatznutzen durch den G-BA zugesprochen wird. Dies ist demnach für Patienten in der dritten Therapielinie der Fall. Darüber hinaus ist zu sagen, dass eine Vortherapie mit Brentuximab Vedotin nicht bedeutet, dass diese Patienten nicht mehr für eine weitere Therapie mit Brentuximab Vedotin in Frage kommen. Eine Re-Challenge ist durchaus möglich und gemäß der Fachinformation von Brentuximab Vedotin auch vorgesehen (19). **Gesamt-Fazit:** **Ein Evidenztransfer ist begründet, insbesondere ist der Wirkmechanismus identisch, das Erkrankungsbild bei pädiatrischen Patienten entspricht dem der Erwachsenen, und die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab bei erwachsenen Patienten ist auf Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren übertragbar. Hierbei ergibt die Recherche nach der zVT keine gegenteiligen Hinweise.**	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Brentuximabvedotin. 2013.

2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e V, Deutsche Krebsgesellschaft e V, Deutsche Krebshilfe e V. Leitlinienprogramm Onkologie: Hodgkin Lymphom – S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten", Version 3.0. Stand: Oktober2020 16.07.2021. Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Hodgkin/Version_3/LL_Hodgkin_Lymphom_Langversion_3.0.pdf.

3. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes. 2007;5:70.

4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ipilimumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie, Erstlinie). 2021.

5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Olaparib. 2015.

6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e V. Hodgkin Lymphom Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen, Stand: Februar2021 09.03.2021. Available from: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/hodgkin-lymphom/@@view/html/index.html.

7. Kaloyannidis P, Voutiadou G, Baltadakis I, Tsirigotis P, Spyridonidis A, Repousis P, et al. Outcomes of Hodgkin's lymphoma patients with relapse or progression following autologous hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2012;18(3):451-7.

8. Koga Y, Sekimizu M, Iguchi A, Kada A, Saito AM, Asada R, et al. Phase I study of brentuximab vedotin (SGN-35) in Japanese children with relapsed or refractory CD30-positive Hodgkin's lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma. Int J Hematol. 2020;111(5):711-8.

9. Vakkila J, Jaffe R, Michelow M, Lotze MT. Pediatric cancers are infiltrated predominantly by macrophages and contain a paucity of dendritic cells: a major nosologic difference with adult tumors. Clin Cancer Res. 2006;12(7 Pt 1):2049-54.

10. Davis KL, Agarwal AM, Verma AR. Checkpoint inhibition in pediatric hematologic malignancies. Pediatr Hematol Oncol. 2017;34(6-7):379-94.

11. Mauz-Korholz C, Metzger ML, Kelly KM, Schwartz CL, Castellanos ME, Dieckmann K, et al. Pediatric Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol. 2015;33(27):2975-85.

12. European Medicines Agency. EPAR (Anhang II): KEYTRUDA®. 2021.

13. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und H. AWMF-Leitlinie 025/012. Hodgkin-Lymphom. Stand: 21.Dezember2018 21.01.2021. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-012l-S1_Hodgkin_Lymphom_2019-01.pdf.

14. National Comprehensive Cancer N. Clinical Practice Guidelines in Oncology – Hodgkin Lymphoma, Version 2.2020. Stand: 17. April. 2020.

15. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2015/2016. 2019.

16. Deutsches Kinderkrebsregister. Hodgkin Lymphome – Ausgewählte Kenngrößen – Deutschland (1980 – 2015), Kinder unter 15 Jahren. Stand: Juli2016 09.02.2021. Available from: http://www.kinderkrebsregister.de/dkkr/ergebnisse/auswertungen-im-detail/lymphome/hodgkin-lymphome/dmh80d.html.

17. MSD Sharp & Dohme GmbH. Informationsbeschaffung für Studien mit der zVT (Brentuximab Vedotin). 2021.

18. Locatelli F, Mauz-Koerholz C, Neville K, Llort A, Beishuizen A, Daw S, et al. Brentuximab vedotin for paediatric relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma and anaplastic large-cell lymphoma: a multicentre, open-label, phase 1/2 study. Lancet Haematol. 2018;5(10):e450-e61.

19. Takeda Pharma AS. Fachinformation Brentuximab Vedotin ADCETRIS® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: April. 2021.

5.2 Stellungnahme der DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie) , GHSG (German Hodgkin Study Group), GPOH (Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Datum	22.07.2021
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Keytruda®)
Stellungnahme von	DGHO, GHSG German Hodgkin Study Group, GPOH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, GHSG, GPOH

<table>
<tr><th>Allgemeine Anmerkung</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td>

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Pembrolizumab (Keytruda®) bei Patient*innen mit Hodgkin Lymphom ist das zweite Verfahren zu diesem Präparat bei diesem Krankheitsbild. Das erste Verfahren betraf Patient*innen mit refraktärem/rezidiviertem Hodgkin Lymphom (HL) nach autologer Stammzelltransplantation (ASZT) und nach Therapie mit Brentuximab Vedotin. Im aktuellen Verfahren geht es um den Einsatz von Pembrolizumab bei erwachsenen Patient*innen oder Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt. 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.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

<table>
<tr><th></th><th>G-BA</th><th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th><th colspan="3">IQWiG</th></tr>
<tr><th>Subpopulationen</th><th>ZVT</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-</th><th>weitere Subgruppe</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-</th></tr>
</table>

</td><td>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: DGHO, GHSG, GPOH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

			sicherheit			**sicherheit**
Erwachsene	nach Maßgabe des Arztes	erheblich	Hinweis	für BV geeignet	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt
				für BV nicht geeignet	nicht belegt	
Kinder/Jugendliche ≥3 Jahre	nach Maßgabe des Arztes	nicht quantifizierbar			nicht belegt	

BV – Brentuximab Vedotin

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Festlegung der ZVT entspricht den Leitlinien und der Versorgung.
- Grundlage der frühen Nutzenbewertung von Pembrolizumab ist KEYNOTE 204, eine multizentrische randomisierte, offene Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab versus Brentuximab Vedotin. Eingeschlossen wurden erwachsene Patient*innen.

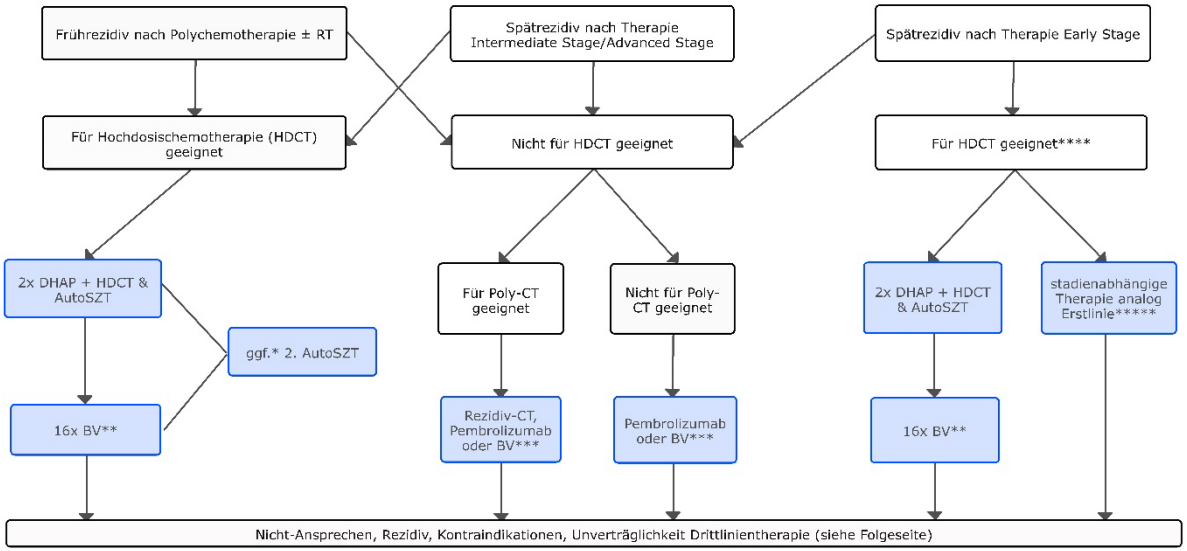
Stellungnehmer: DGHO, GHSG, GPOH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Pembrolizumab führte gegenüber Brentuximab Vedotin zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit, zur Symptomlinderung und zur Verbesserung der Lebensqualität. • Der Einfluss von Pembrolizumab auf die Gesamtüberlebenszeit ist derzeit aufgrund der erfreulich niedrigen Ereignisrate nicht auswertbar. Crossover wurde in der Postprogressionstherapie durchgeführt, war allerdings im Studienprotokoll nicht vorgesehen. • Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse ist in den beiden Studienarmen etwa gleich, das Nebenwirkungsspektrum ist sehr unterschiedlich. • Für den Einsatz bei Kindern und Jugendlichen ist ein Evidenztransfer aus den Daten für Erwachsene gerechtfertigt. Pembrolizumab hat jetzt einen Schritt nach vorn in der Therapiesequenz des rezidivierten/refraktären Hodgkin Lymphoms gemacht. Es ist das Medikament der ersten Wahl nach Versagen der Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation oder bei Patient*innen, die für eine Hochdosistherapie nicht geeignet sind.	
2. Einleitung Das Hodgkin-Lymphom ist eine maligne Erkrankung des lymphatischen Systems. Betroffen sind vor allem Jugendliche und junge Erwachsene, ein Hodgkin-Lymphom kann aber auch im höheren Lebensalter auftreten, ca. 25% aller Patient*innen mit Hodgkin-Lymphom sind älter als 60 Jahre. Erkrankungen vor dem 3. Lebensjahr sind selten. Weltweit gültige	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

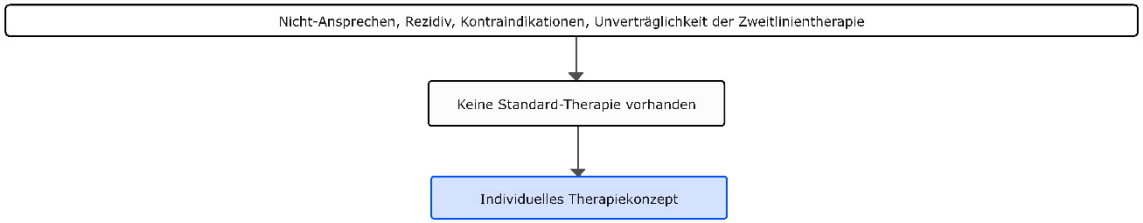
Stellungnehmer: DGHO, GHSG, GPOH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Therapiekonzepte wurden sowohl bei den Erwachsenen als auch bei den Kindern/Jugendlichen in den letzten Jahrzehnten wesentlich von den deutschen Studiengruppen entwickelt [1, 2, 3]. Bei den Erwachsenen war und ist es die Deutsche Hodgkin Studiengruppe (GHSG), bei den Kindern/Jugendlichen die Gesellschaft für pädiatrische Onkologie/Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung (GPO/DAL), seit 2007 multinational die Euro-Net-PHL (European Network for Pediatric Hodgkin Lymphoma)-Studiengruppe. Durch die stadienadaptierte Therapie können heute über 80% der erwachsenen Patient*innen und über 90% der Kinder und Jugendlichen langfristig geheilt werden.	
3. Pembrolizumab bei Erwachsenen und bei Kindern / Jugendlichen **3. 1. Erwachsene** **3. 1. 2. Stand des Wissens** Generell wird auch bei Patient*innen mit Rezidiv die Kuration mittels Therapieintensivierung angestrebt. Für die meisten Patient*innen im 1. Rezidiv stellt eine Reinduktionstherapie gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation die Therapie der Wahl dar, sofern sie sich für eine Hochdosis-Therapie eignen. Diese ist der alleinigen konventionellen Chemotherapie hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens überlegen [4]. Zur Reinduktion und Stammzellmobilisierung können Chemotherapieregime wie DHAP [5], oder ICE [6] und andere (z.B. IGEV [7]) zum Einsatz kommen. In allen anderen Fällen gibt es keine Evidenz-basierten Empfehlungen. Der bisherige	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, GHSG, GPOH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Therapie-Algorithmus für die Rezidivtherapie außerhalb von Studien ist in Abbildung 1 und Abbildung 2 dargestellt. ***Abbildung 1: Algorithmus für die Therapie im ersten Rezidiv (außerhalb von Studien)***  * nur bei ≥ 2 RF für Hochrisiko + < 45J.; ** BV = Brentuximab Vedotin: nur bei ≥ 1 RF im Rezidiv	

Stellungnehmer: DGHO, GHSG, GPOH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
*** Auswahl richtet sich nach den Tox-Profilen **** Berücksichtigung von Zeit bis Rezidiv, Vortherapie, Strahlenfeld; im Zweifel intensivere Therapieoption in kurativer Intenetion wählen ***** bei St.I ggf. alleinige Radiatio **Frührezidiv**: 3-12 Monate nach Therapieende **Spätrezidiv**: >12 Monate nach Therapieende **RF für Hochrisikopatienten r/r HL:** Stadium IV, Time to relapse ≤ 3 Monate, Bulk ≥ 5cm, ECOG ≥ 1, Nicht-Ansprechen auf Salvage-Therapie (< PR/ PET-Positivität) ***Abbildung 2: Algorithmus für die Therapie im zweiten oder höheren Rezidiv (außerhalb von Studien)***  **Mögliche Therapieoptionen:**	

Stellungnehmer: DGHO, GHSG, GPOH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1. PD1-Inhibitor 2. Brentuximab Vedotin 3. Studie 4. Monotherapie, z.B. Gemcitabin 5. HDCT & AutoSZT 6. AlloSZT 7. Best Supportive Care Bei Patient*innen mit einem Rezidiv nach einer Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation liegt in der Regel eine palliative Situation vor. Die Auswahl der Therapie sollte den Gesamtzustand des Patient*innen sowie die bisherigen Therapien und vorliegende Begleiterkrankungen berücksichtigen. Im Jahr 2012 wurde in Europa das Antikörper-Drug-Konjugat (ADC) Brentuximab Vedotin für die Rezidivtherapie nach autologer Stammzelltransplantation zugelassen [8]. In der zulassungsrelevanten Phase-II-Studie sprachen 86% der zum großen Teil intensiv vorbehandelten Patient*innen auf die Therapie an, bei über 30% konnte eine CR erreicht werden. Brentuximab Vedotin kann bei Patient*innen, die nicht für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (ABSCT) geeignet sind, schon in der Zweitlinientherapie eingesetzt werden (Off-Label Use). Eine langanhaltende Remission konnte jedoch nur bei einem kleinen Teil der Patient*innen erreicht werden.	

Stellungnehmer: DGHO, GHSG, GPOH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Für Patient*innen mit einem Spätrezidiv nach APBSCT kann eine erneute Hochdosischemotherapie gefolgt von einer APBSCT in Erwägung gezogen werden [9]. Die allogene Stammzelltransplantation ist kein Standard für HL Patient*innen mit einem Rezidiv nach APBSCT.

Die PD-1 Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab sind für die Rezidivtherapie des klassischen Hodgkin Lymphoms nach Therapie mit Brentuximab Vedotin zugelassen. Die zulassungsrelevanten Daten aus Phase II Studien zeigten ein gutes Ansprechen mit Ansprechraten von 60-75%. Die Rate der kompletten Remissionen lag je nach Vortherapie bei 9-23% [10, 11]. Insgesamt scheinen die behandelten Patient*innen recht lange von der Therapie zu profitieren, so dass bisher keine maximale Therapiedauer festgelegt wurde. Therapiezeiträume von bis zu drei Jahren sind beschrieben worden. Unter welchen Bedingungen eine anti-PD-1 Therapie sicher abgesetzt werden kann, wird derzeit geprüft.

Im Rahmen der randomisierten Phase-III Studie Keynote-204 wurde Pembrolizumab mit Brentuximab Vedotin verglichen. Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patient*innen mit rezidiviertem Hodgkin Lymphom – Daten randomisierter Studien

Erstautor / Jahr	**Patient*innen**	**Kontrolle**	**Neue Therapie**	**N[1]**	**RR[2]**	**PFÜ[3] (HR[4])**	**ÜLZ[5] (HR[4])**

Stellungnehmer: DGHO, GHSG, GPOH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

KEYNOTE 204 [12]	**≥2 Vor-therapien**	**Brentuximab Vedotin**	**Pembrolizumab**	**304**	**54,2 vs 65,6** **p = 0,046**	**8,3 vs 13,2** **0,65** **p = 0,006**	**n. a.**

[1] N - Anzahl Patient*innen; [2] RR - Remissionsrate in %; [3] PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; [4] HR - Hazard Ratio; [5] ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; [6] **Ergebnis für Kontrolle**, **Ergebnis für neue Therapie**; [7] **Hazard Ratio für Neue Therapie**; [8] n. e. – Median nicht erreicht;

Die Daten zu Pembrolizumab nach der Zweitlinientherapie führte im Oktober 2020 zur Zulassung durch die FDA, im Januar 2021 zur Zulassung für die EU.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, GHSG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	3. 1. 3. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab **3. 1. 3. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie** Der G-BA hat eine Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht den aktuellen Leitlinien und berücksichtigt sowohl Komorbiditäten als auch die unterschiedlichen Vortherapien.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	3. 1. 3. 2. Studien Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die randomisierte, multizentrische, offene Studie KEYNOTE 204. Patient*innen wurden 1:1 randomisiert. Das mittlere Alter der Patient*innen lag bei 41 Jahren. Eine autologe Stammzelltransplantation war bei 37% der Patient*innen im Rezidiv bzw. bei Refraktärität durchgeführt worden. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Letzter Datenschnitt für das Dossier war der 19. Februar 2020. Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [12]. Letzter Datenschnitt war der 16. Januar 2021.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, GHSG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	3. 1. 3. 3. Endpunkte **3. 1. 3. 3. 1. Mortalität** Die Gesamtüberlebenszeit ist koprimärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitt war erst ein Ereignis eingetreten. Die Folgetherapien bei Progress waren unterschiedlich. Crossover (Switching) war im Studienprotokoll nicht vorgesehen. Als erste Folgetherapie erhielten allerdings 34% der Patient*innen im Pembrolizumab-Arm Brentuximab Vedotin und 17% der Patient*innen im Brentuximab-Vedotin-Arm Pembrolizumab. Bis zum Datenschnitt erhielten 29 (19,2 %) Patient*innen nach Therapie mit Pembrolizumab und 32 (20,9 %) Patient*innen nach Therapie mit Brentuximab Vedotin eine autologe SZT. Eine allogene SZT erhielten 13 (8,6 %) Patient*innen nach Therapie mit Pembrolizumab und 11 (7,2 %) Patient*innen nach Therapie mit Brentuximab Vedotin. Die unterschiedlichen Raten wirksamer Salvage-Therapien können einen Einfluss auf die Auswertbarkeit der Mortalität haben.	Mortalität Für den Endpunkt Gesamtüberleben lagen im Dossier keine Daten vor, weshalb für die Nutzenbewertung ersatzweise die Rate der Todesfälle betrachtet wurde. Die Ergebnisse zu den Todesfällen wurden aus den Angaben zu Studienabbrüchen entnommen und liegen nur für die Gesamtpopulation vor. Für die Gesamtmortalität zeigt sich für die Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bislang sind die Anteile der verstorbenen Patienten sehr klein; finale Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen noch aus.

Stellungnehmer: DGHO, GHSG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	3. 1. 3. 4. Morbidität **3. 1. 3. 4. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit und Remissionsrate** Das progressionsfreie Überleben war koprimärer Endpunkt von KEYNOTE 204 und Gegenstand der Zulassungsverfahren. Pembrolizumab führte gegenüber Brentuximab Vedotin zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Median 4,9 Monate; HR 0,65). Von besonderer Relevanz ist die hohe Zahl von Patient*innen mit nachhaltigem, progressionsfreiem Überleben. Hier liegt die Rate unter Pembrolizumab bei 44,4%, unter Brentuximab Vedotin bei 27,2%. Die Remissionsrate liegt im Pembrolizumab-Arm bei 65,6%, unter Brentuximab Vedotin bei 54,2%.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	3. 1. 3. 4. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Die Lebensqualität und Parameter des Patient-Reported Outcome wurden in KEYNOTE 204 mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und der Visuellen Analogskala des EQ-5D erfasst. Dabei zeigen sich signifikante Unterschiede	Lebensqualität Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie KEYNOTE 204 die Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 eingesetzt. Für die

Stellungnehmer: DGHO, GHSG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zugunsten von Pembrolizumab beim globalen Gesundheitsstatus sowie in den Skalen körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale und soziale Funktion. Ebenso zeigten sich signifikante Unterschiede bei Fatigue, Appetitverlust und Schmerzen.	Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier Responderanalysen für die Zeit bis erstmaligen Verschlechterung (definiert als Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert) vor. Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche, emotionale, soziale Funktion und Rollenfunktion zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab gegenüber Brentuximab Vedotin. Für den Endpunkt kognitive Funktion zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Insgesamt zeigen sich in der Kategorie Lebensqualität durch eine Behandlung mit Pembrolizumab bei eingeschränkter Aussagesicherheit konsistente und teilweise große positive Effekte bei mehreren Endpunkten. Es ergibt sich ein deutlicher Vorteil von Pembrolizumab bezüglich der gesundheitsbezogenen

Stellungnehmer: DGHO, GHSG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Lebensqualität gegenüber einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin.
	3. 1. 3. 4. 3. Nebenwirkungen Die Raten schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 waren mit **43,9** vs **43,4**% nicht unterschiedlich. Die häufigsten, schweren unerwünschten Ereignisse unter Pembrolizumab waren Infektionen (12,2%), Erkrankungen der Atemwege (7,4%), Pneumonie (5,4%) und Pneumonitis (5,4%). Häufiger unter Brentuximab Vedotin waren vor allem Erkrankungen des Nervensystems, insbesondere eine sensorische Polyneuropathie.	Nebenwirkungen Unerwünschte Ereignisse In der Studie KEYNOTE 204 haben im Interventionsarm 97,5 % der Patienten ein unerwünschtes Ereignis erfahren. Im Vergleichsarm waren es 95,2 % der Patienten. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt unerwünschte Ereignisse gesamt werden lediglich ergänzend dargestellt. Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich für die relevante Teilpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Brentuximab Vedotin. SUEs und Abbruch wegen UEs

Stellungnehmer: DGHO, GHSG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich für die relevante Teilpopulation jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Für den Endpunkt immunvermittelte SUEs sowie für immunvermittelte schwere UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Spezifische UEs Eine Auswahl spezifischer UEs ist nicht möglich, da die Daten zu häufigen UEs, schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs für die relevante Teilpopulation unvollständig sind. Dies resultiert daraus, dass die Auswertungen zur relevanten Teilpopulation den Subgruppenanalysen des pharmazeutischen Unternehmers entnommen wurden. Im Dossier liegen Subgruppenanalysen jedoch nur für häufige UEs / schwere UEs / SUEs, für die sich in der

Stellungnehmer: DGHO, GHSG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsgruppen gezeigt hat, vor. In der Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer selektiv Daten nur für die Neuropathien (PTs periphere Neuropathie und periphere sensorische Neuropathie) nach. Die Ergebnisse zu Neuropathien werden deshalb für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Zwar lässt sich für Pembrolizumab im Vergleich zu Brentuximab Vedotin ein statistisch signifikanter Vorteil bei den schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) feststellen; dieser Vorteil ist allerdings bezogen auf seine Effektgröße nicht ausreichend, um für die gesamte Endpunktkategorie einen für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied festzustellen. Somit lässt sich in dieser Endpunktkategorie für Pembrolizumab im Vergleich zu Brentuximab Vedotin weder ein relevanter Vorteil noch ein Nachteil feststellen.

Stellungnehmer: DGHO, GHSG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	3. 1. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Entgegen der Festlegung des G-BA bildet der Bericht innerhalb der Patient*innen mit der ZVT nach Maßgabe des behandelnden Arztes zwei Subgruppen, basierend auf dem Kriterium der Eignung für eine Therapie mit Brentuximab Vedotin. Das wirkt konstruiert und ist medizinisch nicht nachvollziehbar, nachdem das Eingangskriterium für die Studie KEYNOTE 204 die Eignung für eine Therapie mit Brentuximab Vedotin war. Bei den schweren unerwünschten Ereignissen im CTCAE-Grad ≥3 sieht der Bericht einen Vorteil zugunsten von Pembrolizumab, listet aber auch in der selbstkonstruierten Subpopulation Raten von **45,5** % für Pembrolizumab vs **44,0**% für Brentuximab Vedotin auf. Das erscheint nicht signifikant unterschiedlich.	Begründung: Insgesamt stellt Brentuximab Vedotin als Monotherapie eine relevante Vergleichstherapie für Erwachsene dar, insbesondere für Patientinnen und Patienten mit vorangegangener auto-SZT. Grundsätzlich kommt aber als Therapieoption für Erwachsene mit spätem Rezidiv nach einer auto-SZT auch eine weitere auto-SZT infrage. Für Erwachsene, die für eine SZT nicht geeignet sind und sich in späteren Therapielinien befinden, stehen zusätzliche Behandlungsoptionen zur Verfügung. Die Einschränkung der Vergleichstherapie auf Brentuximab Vedotin in der Studie KEYNOTE 204 stellt somit keine vollständige Umsetzung einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar. Folglich erlaubt die Studie KEYNOTE 204 Aussagen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab nur für Erwachsene, für die Brentuximab Vedotin gemäß ärztlicher Maßgabe eine geeignete Behandlungsoption darstellt. Daher erachtet der G-BA eine Unterteilung der

Stellungnehmer: DGHO, GHSG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Patientenpopulation bezüglich der Umsetzung einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe als sachgerecht: a1) Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt und für welche Brentuximab Vedotin die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt. und a2) Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt und für welche Brentuximab Vedotin nicht die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt.

Stellungnehmer: DGHO, GHSG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	3. 2. Kinder und Jugendliche **3. 2. 1. Stand des Wissens** In die noch laufende Phase I-II open-label Studie KEYNOTE-051 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02332668) wurden bis zu einer Interim-Auswertung (Data Cut-Off 3. Sept. 2018) Kinder und Jugendliche im Alter von 6 Monaten bis 17 Jahre in 30 Zentren global (Australien, Brasilien, Canada, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Südkorea, Schweden, USA und dem Vereinigten Königreich) mit Melanom oder referenzpathologisch gesichertem PD-L1-positiven, rezidivierten oder refraktären soliden Tumoren oder Lymphomen, mit einem Lansky Play/Karnofsky Performance Score von 50 oder höher eingeschlossen. Pembrolizumab wurde intravenös in einer initialen Dosis von 2 mg/kg KG alle 3 Wochen verabreicht. Um die empfohlene Phase II Dosis zu etablieren (RP2D) wurden Pharmakokinetik und Dosis-limitierende Toxizität (DLTs) für die maximal verabreichte Dosis bestimmt und die Sicherheit und Anti-Tumoraktivität dieser Dosis analysiert. Primäre Endpunkte waren die Bestimmung der DLTs bei der maximal verabreichten Dosis, Sicherheit, Verträglichkeit und der Anteil der Patient*innen, die ein objektives Ansprechen auf Pembrolizumab gezeigt hatten, entsprechend den Response Evaluations-Kriterien jedes Tumortyps. Sicherheit und Effektivität wurde bei allen	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, GHSG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patient*innen analysiert, die mindestens eine Dosis Pembrolizumab verabreicht bekommen hatten. Die separate Darstellung der Patientenkohorte mit refraktären und rezidivierenden Hodgkin-Lymphomen war eine post-hoc Entscheidung. Die Studie rekrutiert momentan noch und ist unter Clinicaltrials.gov registriert.	
	3. 2. 2. Resultate Von 863 Patient*innen, die zwischen dem 23. März 2015 und dem 3. Sept. 2018 für die Studie gescreent wurden, hatten 796 solche Tumoren, die für die PD-L1 Expression evaluierbar waren, tatsächlich waren 278 (35%) PD-L1 positiv. Von 155 geeigneten Patient*innen bekamen 154 Patient*innen mindestens eine Dosis Pembrolizumab verabreicht. Der Altersmedian der eingeschlossenen Patient*innen lag bei 13 Jahren (IQR 8 – 15). Das mediane Follow-up lag bei 8,6 Monaten (IQR 2,5 – 16,4). In der Phase I wurden keine DLTs festgestellt, und die Pembrolizumab-Plasmakonzentrationen entsprachen denen, die auch bei erwachsenen Patient*innen kürzlich berichtet wurden. Die RP2D wurde daher mit 2 mg/kg KG alle 3 Wochen bestimmt und festgelegt. Von den 154 behandelten Patient*innen hatten 69 (45%) eine Grad 3-5 Toxizität dokumentiert. Dies waren hauptsächlich Anämie bei 14 (9%) Patient*innen, Lymphopenie bei 9 (6%)	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, GHSG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patient*innen. Bei 13 der 154 Patient*innen (8%) traten Behandlungs-assoziierte Nebenwirkungen auf, Lymphopenie bei 3 (2%) und Anämie bei 2 (1%) Patient*innen. 14 (9%) der Patient*innen wiesen schwere unerwünschte Ereignisse auf, Fieber bei 4 (3%), Hypertonus und Pleuraerguß bei jeweils 2 (1%) Patient*innen. 4 Patient*innen brachen die Therapie wegen Behandlungs-abhängigen Nebenwirkungen ab, zwei Patient*innen sind verstorben, einer im Lungenödem und der andere an Pleuraerguss und Pneumonitis. Von 15 Patient*innen mit rezidivierendem oder refraktärem Hodgkin-Lymphom hatten 2 eine komplette und 7 eine partielle Response, das heißt 9 Patient*innen (60%; 95% CI 32,3–83,7) hatten ein objektives Ansprechen, während von 136 Patient*innen mit soliden Tumoren oder anderen Lymphomen nur 8 Patenten eine partielle Response aufwiesen. Die objektive Ansprechens-rate lag bei 5·9% (95% CI 2·6–11·3).	
	3. 2. 3. Interpretation der Ergebnisse Pembrolizumab war in der Studie gut verträglich und zeigte überzeugende Anti-Tumor-Aktivität bei Patient*innen mit rezidivierten/refraktären Hodgkin-Lymphomen, ähnlich wie es die Erfahrung bei erwachsenen Patient*innen zeigte. Pembrolizumab hatte hingegen eine geringe Anti-Tumoraktivität gegenüber der	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, GHSG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Mehrzahl der anderen pädiatrischen soliden Tumoren. Die finalen Ergebnisse der KN-051 Studie werden für den September 2022 erwartet. Ergebnisse werden auch hinsichtlich der Pembrolizumab Aktivität bei Hodgkin-Lymphom, Mikrosatelliten-Instabilität hochexprimierenden Tumoren und Melanomen berichtet werden [13].	
	3. 2. 4. Bewertung Zusatznutzen Aus den Ergebnissen der hier zitierten Studie ist ein hoher Zusatznutzen für die Anwendung von Pembrolizumab bei Kindern und Jugendlichen mit rezidivierten und refraktären Hodgkin-Lymphomen abzuleiten. Die Anwendung von Pembrolizumab sollte dieser Patient*innenkohorte nicht vorenthalten werden. Die Anwendung von Pembrolizumab in diesem Patientenkollektiv kann generell als ein kurativer Ansatz im Kindes- und Jugendalter angesehen werden, da damit eine Möglichkeit zur Überbrückung (sog. „Bridging-Therapie“) zu einer Konsolidierungstherapie, beispielsweise einer allogenen Stammzelltransplantation, geschaffen wird.	b) Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt Begründung: Für die pädiatrische Zielpopulation (Kinder ≥ 3 Jahre) liegen keine RCT zum direkten Vergleich von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab bei Kindern ≥ 3 Jahre und Jugendlichen mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom will der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse bei

Stellungnehmer: DGHO, GHSG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche anhand der Daten der Studie KEYNOTE 051 übertragen. Die Studie KEYNOTE 051 ist eine offene, 1-armige Phase 1 / 2 Studie zur Untersuchung von Pembrolizumab als Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen mit unterschiedlichen onkologischen Indikationen. Für die Nutzenbewertung sind ausschließlich Kinder und Jugendliche mit rezidivierendem und refraktärem klassischen Hodgkin Lymphom relevant, die mit mindestens 2 vorangegangenen Therapien behandelt wurden. Diese Teilpopulation wurde in der Kohorte mit einem Programmed-Cell-Death Ligand 1 (PD-L1)-positiven fortgeschrittenen rezidivierenden oder refraktären soliden Tumor / anderem Lymphom eingeschlossen (PD-L1-positive Kohorte) und nach Einführung des 7. Amendments in der Kohorte mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin Lymphom (nachfolgend r/r c-HL-Kohorte bezeichnet). In der r/r cHL-Kohorte wurden Kinder und Jugendliche ≥ 3 Jahre und ≤ 18 Jahre, unabhängig vom PD-L1-

Stellungnehmer: DGHO, GHSG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Status eingeschlossen, die entweder ein refraktäres klassisches Hodgkin Lymphom nach der Erstlinientherapie oder ein Hochrisiko und rezidivierendes klassisches Hodgkin Lymphom nach der Erstlinientherapie oder ein rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin Lymphom nach der Zweitlinientherapie hatten. Die relevante Population mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin Lymphom setzt sich wie folgt zusammen: • 22 Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin Lymphom, davon o 15 Patienten in der PD-L1-positiv-Kohorte und o 7 Patienten in der r/r-cHL-Kohorte • 3 der 22 Patienten haben nur 1 Vortherapie und sind nicht relevant für das vorliegende Anwendungsgebiet. Es ist unklar, in welche Kohorte diese Patienten eingeschlossen wurden Primärer Endpunkt der Studie KEYNOTE 051 ist die objektive Ansprechrate. Sekundäre patientenrele-

Stellungnehmer: DGHO, GHSG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		vante Endpunkte sind Gesamtüberleben, B-Symptomatik und unerwünschte Ereignisse. Für den Evidenztransfer von Erwachsenen mit rezidivieren-dem oder refraktären klassischen Hodgkin Lymphom (Studie KEYNOTE 204) auf Kinder und Jugendliche versucht der pharmazeutische Unternehmer anhand aller Endpunkte, für die es Ergebnisse in beiden Studien gibt, die Erkenntnisse zum Zusatznutzen von Pembrolizumab bei Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche zu übertragen. Die Übertragung von Ergebnisse von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche begründet der pharmazeutische Unternehmer mit der Vergleichbarkeit beider Populationen hinsichtlich des 15 Wirkungsmechanismus von Pembrolizumab, dem Erkrankungsbild des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin Lymphom, sowie anhand gleichgerichteter Effekte von Pembrolizumab hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen. Ein

Stellungnehmer: DGHO, GHSG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		vergleichbares Erkrankungsbild sowie eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit stellen für den G-BA wichtige Mindestvoraussetzungen für einen Evidenztransfer dar. Zusammengenommen wird allerdings die konkrete Umsetzung des Evidenztransfers durch den pharmazeutischen Unternehmer aus den im Folgenden beschriebenen wichtigen Gründen für nicht sachgerecht erachtet: Für einen Evidenztransfer in der Nutzenbewertung muss als weiteres maßgebliches Kriterium die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie sowohl für Kinder als auch für Erwachsene identisch sein. In der Studie KEYNOTE 204 bei erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin Lymphom wurde als Komparator Brentuximab Vedotin eingesetzt. Nach den Ausführungen der medizinischen Fachgesellschaften in der mündlichen Anhörung ist die Brentuximab Vedotin-Monotherapie im benannten Anwendungsgebiet bei Kindern keine geeignete

Stellungnehmer: DGHO, GHSG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		zweckmäßige Vergleichstherapie. Stattdessen soll Brentuximab Vedotin im Anwendungsgebiet bei Kindern nur in Kombination mit geeigneten Chemotherapeutika angewendet werden (siehe auch unter Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Punkt 4). Damit weicht die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Population der Erwachsenen und Kinder bezüglich des Arzneimittels Brentuximab Vedotin voneinander ab. Eine Übertragung von Evidenz der Erwachsenenstudie auf die pädiatrische Population ist damit nicht möglich. Zudem unterscheiden sich die erwachsene und pädiatrische Studienpopulation dadurch, dass ein relevanter Anteil der pädiatrischen Population bereits mit Brentuximab Vedotin vorbehandelt wurde. Für erwachsene Patienten, die mit Brentuximab Vedotin vorbehandelt wurden, liegt kein Zusatznutzen vor (Beschluss vom 17.11.2017; Pembrolizumab beim Hodgkin Lymphom), der auf die Kinderpopulation übertragen werden könnte.

Stellungnehmer: DGHO, GHSG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Bei den anzulegenden Maßstäben für die Anerkennung von Evidenz auf Grundlage einer niedrigen Evidenzstufe werden zudem die Besonderheiten und Limitierungen in der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien berücksichtigt. Insgesamt lässt sich auf der Grundlage des Evidenztransfers kein Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen ableiten. Unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung und der Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften kann Pembrolizumab für pädiatrische Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin Lymphom in der patienten-individuellen Abwägung in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen.

Stellungnehmer: DGHO, GHSG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Ausmaß des Zusatznutzens Checkpoint-Inhibitoren gehören zu den hochwirksamen Arzneimitteln beim Hodgkin Lymphom. In fast allen Präparaten ist eine PD-L1-Expression nachweisbar. Entsprechend zeigten die Studien zum Einsatz von Nivolumab oder Pembrolizumab bei Patient*innen mit rezidiviertem / refraktärem Hodgkin Lymphom nach intensiven Vortherapien einschl. autologer Stammzelltransplantation und nach dem Einsatz des Antikörperkonjugates Brentuximab Vedotin hohe Ansprechraten, und führten zur Zulassung. Die Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren ist Standard in der Versorgung geworden [1-3]. In den Verfahren der frühen Nutzenbewertung wurde jeweils „Zusatznutzen nicht belegt“ festgelegt. Bisheriger Standard im Rezidiv nach autologer SZT oder bei Patient*innen, die nicht für eine autologe SZT geeignet waren, ist Brentuximab Vedotin. Brentuximab Vedotin erhielt im Verfahren der frühen Nutzenbewertung die Festlegung „Zusatznutzen nicht quantifizierbar“. Inzwischen ist Brentuximab Vedotin auch für die Erstlinientherapie zugelassen.	a1) Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt und für welche Brentuximab Vedotin die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt Gesamtbewertung Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber Brentuximab Vedotin liegen aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie KEYNOTE 204 Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Gesundheitszustand, Symptomatik), gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor. Hinsichtlich der Mortalität kann für Pembrolizumab im Vergleich zu Brentuximab Vedotin weder ein Vorteil noch ein Nachteil festgestellt werden. Bislang sind die Anteile der verstorbenen Patienten sehr klein;

Stellungnehmer: DGHO, GHSG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Dieses Antikörperkonjugat ist hoch wirksam, aber durch die sensorische Polyneuropathie mit einer Nebenwirkung belastet, die die Lebensqualität der Patient*innen deutlich beeinträchtigen kann. Im Kontext der Nutzenbewertung zu diskutieren sind: <u>Endpunkte</u> Koprimäre Endpunkte von KEYNOTE 204 waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben. Die Gesamtüberlebenszeit ist derzeit aufgrund der relativ kurzen Nachbeobachtungszeit und der (erfreulich) niedrigen Ereignisrate nicht auswertbar. Dazu kommt die sehr heterogene Postprogressionstherapie, die auch durch Crossover-Effekte einen relevanten Einfluss auf die Mortalität haben kann. Insgesamt ist diese Studie ein Paradebeispiel für das Modell des „PFS plus“: Es sieht keinen Zusatznutzen bei alleiniger Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit vor, aber bei Vorliegen weiterer patientenrelevanter Vorteile. Diese sind in KEYNOTE 204 mit den signifikanten Unterschieden in fast allen	finale Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen noch aus. In der Kategorie Morbidität zeigen sich positive Effekte der Behandlung mit Pembrolizumab, welche für die Endpunkte Erschöpfung, Schmerzen und Appetitverlust beobachtet wurden. Diese werden insgesamt als eine deutliche Verbesserung der Symptomatik bewertet werden. Für die gesundheits-bezogene Lebensqualität zeigen sich positive Effekte der Behandlung mit Pembrolizumab, welche für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, emotionale, soziale, körperliche Funktion und Rollenfunktion beobachtet wurden. Diese werden insgesamt als eine deutliche Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bewertet. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich bei den schwerwiegende UE, bei Abbrüchen wegen UE, für den Endpunkt immunvermittelte SUEs sowie für immunvermittelte schwere UEs jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen vor. Bei den schweren unerwünschten

Stellungnehmer: DGHO, GHSG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Kategorien der Lebensqualität und mehreren Parametern des Patient-Reported-Outcome gegeben. <u>Nebenwirkungen</u> Die Gesamtrate schwerer Nebenwirkungen ist nicht oder kaum unterschiedlich. Allerdings ist das Nebenwirkungsspektrum der Substanzen sehr different. Während bei Brentuximab Vedotin die Toxizität des Zytostatikums die Patient*innen belastet, sind es bei Pembrolizumab die immunvermittelten Nebenwirkungen. Hier zeigen sich keine neuen Muster. Das Nebenwirkungsmanagement ist bei beiden Antikörpern differenziert und erfordert spezifische Fachkenntnisse. Pembrolizumab hat jetzt einen Schritt nach vorn in der Therapiesequenz des rezidivierten/refraktären Hodgkin Lymphoms gemacht. Es ist das Medikament der ersten Wahl nach Versagen der Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation oder bei Patient*innen, die für eine Hochdosistherapie nicht geeignet sind.	Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Brentuximab Vedotin vor. Dieser Vorteil ist allerdings bezogen auf seine Effektgröße nicht ausreichend um für die gesamte Endpunktkategorie einen für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied festzustellen. Somit lässt sich in dieser Endpunktkategorie für Pembrolizumab im Vergleich zu Brentuximab Vedotin weder ein relevanter Vorteil noch ein Nachteil feststellen. In der Gesamtbewertung findet Berücksichtigung, dass in den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität bedeutsame Vorteile von Pembrolizumab im Vergleich zu Brentuximab Vedotin vorliegen. In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse stellt der G-BA für Pembrolizumab in der Behandlung von Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin Lymphom bei Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto SZT) oder nach

Stellungnehmer: DGHO, GHSG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt und für welche Brentuximab Vedotin die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt, einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Brentuximab Vedotin fest. a2) Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt und für welche Brentuximab Vedotin nicht die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt. Begründung: Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn

Stellungnehmer: DGHO, GHSG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		eine auto-SZT nicht in Frage kommt und für welche Brentuximab Vedotin nicht die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt liegen keine Daten vor. b) Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt Begründung: Für die pädiatrische Zielpopulation (Kinder ≥ 3 Jahre) liegen keine RCT zum direkten Vergleich von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab bei Kindern ≥ 3 Jahre und Jugendlichen mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom will der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse bei Erwachsenen auf

Stellungnehmer: DGHO, GHSG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Kinder und Jugendliche anhand der Daten der Studie KEYNOTE 051 übertragen. Die Studie KEYNOTE 051 ist eine offene, 1-armige Phase 1 / 2 Studie zur Untersuchung von Pembrolizumab als Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen mit unterschiedlichen onkologischen Indikationen. Für die Nutzenbewertung sind ausschließlich Kinder und Jugendliche mit rezidivierendem und refraktärem klassischen Hodgkin Lymphom relevant, die mit mindestens 2 vorangegangenen Therapien behandelt wurden. Diese Teilpopulation wurde in der Kohorte mit einem Programmed-Cell-Death Ligand 1 (PD-L1)-positiven fortgeschrittenen rezidivierenden oder refraktären soliden Tumor / anderem Lymphom eingeschlossen (PD-L1-positive Kohorte) und nach Einführung des 7. Amendments in der Kohorte mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin Lymphom (nachfolgend r/r c-HL-Kohorte bezeichnet). In der r/r cHL-Kohorte wurden Kinder und Jugendliche ≥ 3 Jahre und ≤ 18 Jahre, unabhängig vom PD-L1-

Stellungnehmer: DGHO, GHSG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Status eingeschlossen, die entweder ein refraktäres klassisches Hodgkin Lymphom nach der Erstlinientherapie oder ein Hochrisiko und rezidivierendes klassisches Hodgkin Lymphom nach der Erstlinientherapie oder ein rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin Lymphom nach der Zweitlinientherapie hatten. Die relevante Population mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin Lymphom setzt sich wie folgt zusammen: • 22 Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin Lymphom, davon o 15 Patienten in der PD-L1-positiv-Kohorte und o 7 Patienten in der r/r-cHL-Kohorte • 3 der 22 Patienten haben nur 1 Vortherapie und sind nicht relevant für das vorliegende Anwendungsgebiet. Es ist unklar, in welche Kohorte diese Patienten eingeschlossen wurden Primärer Endpunkt der Studie KEYNOTE 051 ist die objektive Ansprechrate. Sekundäre

Stellungnehmer: DGHO, GHSG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		patientenrelevante Endpunkte sind Gesamtüberleben, B-Symptomatik und unerwünschte Ereignisse. Für den Evidenztransfer von Erwachsenen mit rezidivierendem oder refraktären klassischen Hodgkin Lymphom (Studie KEYNOTE 204) auf Kinder und Jugendliche versucht der pharmazeutische Unternehmer anhand aller Endpunkte, für die es Ergebnisse in beiden Studien gibt, die Erkenntnisse zum Zusatznutzen von Pembrolizumab bei Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche zu übertragen. Die Übertragung von Ergebnisse von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche begründet der pharmazeutische Unternehmer mit der Vergleichbarkeit beider Populationen hinsichtlich des Wirkungsmechanismus von Pembrolizumab, dem Erkrankungsbild des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin Lymphom, sowie anhand gleichgerichteter Effekte von Pembrolizumab hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit bei Erwachsenen sowie Kindern und

Stellungnehmer: DGHO, GHSG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Jugendlichen. Ein vergleichbares Erkrankungsbild sowie eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit stellen für den G-BA wichtige Mindestvoraussetzungen für einen Evidenztransfer dar. Zusammengenommen wird allerdings die konkrete Umsetzung des Evidenztransfers durch den pharmazeutischen Unternehmer aus den im Folgenden beschriebenen wichtigen Gründen für nicht sachgerecht erachtet: Für einen Evidenztransfer in der Nutzenbewertung muss als weiteres maßgebliches Kriterium die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie sowohl für Kinder als auch für Erwachsene identisch sein. In der Studie KEYNOTE 204 bei erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin Lymphom wurde als Komparator Brentuximab Vedotin eingesetzt. Nach den Ausführungen der medizinischen Fachgesellschaften in der mündlichen Anhörung ist die Brentuximab Vedotin-Monotherapie im benannten Anwendungsgebiet bei Kindern keine geeignete

Stellungnehmer: DGHO, GHSG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		zweckmäßige Vergleichstherapie. Stattdessen soll Brentuximab Vedotin im Anwendungsgebiet bei Kindern nur in Kombination mit geeigneten Chemotherapeutika angewendet werden (siehe auch unter Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Punkt 4). Damit weicht die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Population der Erwachsenen und Kinder bezüglich des Arzneimittels Brentuximab Vedotin voneinander ab. Eine Übertragung von Evidenz der Erwachsenenstudie auf die pädiatrische Population ist damit nicht möglich. Zudem unterscheiden sich die erwachsene und pädiatrische Studienpopulation dadurch, dass ein relevanter Anteil der pädiatrischen Population bereits mit Brentuximab Vedotin vorbehandelt wurde. Für erwachsene Patienten, die mit Brentuximab Vedotin vorbehandelt wurden, liegt kein Zusatznutzen vor (Beschluss vom 17.11.2017; Pembrolizumab beim Hodgkin Lymphom), der auf die Kinderpopulation übertragen werden könnte.

Stellungnehmer: DGHO, GHSG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Bei den anzulegenden Maßstäben für die Anerkennung von Evidenz auf Grundlage einer niedrigen Evidenzstufe werden zudem die Besonderheiten und Limitierungen in der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien berücksichtigt. Insgesamt lässt sich auf der Grundlage des Evidenztransfers kein Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen ableiten. Unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung und der Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften kann Pembrolizumab für pädiatrische Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin Lymphom in der patientenindividuellen Abwägung in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen.

Literaturverzeichnis

1. Fuchs M, Greil R, Lohri A, Engert A: Hodgkin Lymphom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status 2021. http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/hodgkin-lymphome
2. Hodgkin Lymphom: Diagnostik, Therapie und Nachsorge von erwachsenen Patient*innen. S3 Leitlinie, http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/018-029OL.html
3. AWMF-Leitlinie 035/012 Hodgkin Lymphom, 2018. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-012l-S1_Hodgkin_Lymphom_2019-01.pdf
4. Schmitz N, Pfistner B, Sextro 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 359:2065-2071, 2002. DOI:10.1016/S0140-6736(02)08938-9
5. Josting A, Müller H, Borchmann P et al.: Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 28:5074-5080, 2010. DOI:10.1200/JCO.2010.30.5771
6. Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD et al.: A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. Blood 97(3): 616-623, 2001. DOI:10.1182/blood.v97.3.616
7. Santoro A, Magagnoli M, Spina M et al.: Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. Haematologica 92: 35-41, 2007. DOI:10.3324/haematol.10661
8. Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, Kennedy DA, Lynch CM, Sievers EL, et al.: Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. N Engl J Med 363:1812-1821, 2010. DOI:10.1056/NEJMoa1002965
9. Smith SM, van Besien K, Carreras J et al. Second autologous stem cell transplantation for relapsed lymphoma after a prior autologous transplant. Biol Blood Marrow Transplant 14: 904-912, 2008. DOI:10.1016/j.bbmt.2008.05.021
10. Younes A, Santoro A, Shipp M et al.: Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. Lancet Oncol 17:1283-1294, 2016. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30167-X
11. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA et al.: Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 35:2125-2132, 2017. DOI:10.1200/JCO.2016.72.1316
12. Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A et al.: Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): an interim analysis

of a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol 22:512-524, 2021. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00005-X

13. Geoerger B, Kang HJ, Yalon-Oren M, et al.: Pembrolizumab in paediatric patients with advanced melanoma or a PD-L1-positive, advanced, relapsed, or refractory solid tumour or lymphoma (KEYNOTE-051): interim analysis of an open-label, single-arm, phase 1-2 trial. Lancet Oncol. 2020 Jan;21(1):121-133. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30671-0

5.3 Stellungnahme der Takeda GmbH

Datum	20.07.2021
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Keytruda®)
Stellungnahme von	Takeda GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Takesa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Takeda GmbH (nachfolgend Takeda) nimmt Stellung zu der am 1. Juli 2021 veröffentlichten Nutzenbewertung nach § 35a SGB V durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum Wirkstoff Pembroli- zumab (Keytruda®) im Anwendungsgebiet „KEYTRUDA ist als Monothe- rapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren und Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt“ (1). Takeda möchte zu folgenden allgemeinen Aspekten Stellung nehmen:	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Für die Bewertung der positiven und negativen Aspekte von Pembrolizumab in der vorliegenden Indikation in der Gesamtschau, ist es sinnvoll, Ergebnisse zu immunvermittelten UE in der bewertungsrelevanten Teilpopulation einzubeziehen. Ferner kann aufgrund der fehlenden Angaben zu vorangegangenen Therapien in der relevanten Teilpopulation nicht geprüft werden, wie hoch der Anteil an Patienten im Vergleichsarm ist, der bereits vor der Studie eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin erhielt. Eine Unsicherheit zu Ungunsten von Brentuximab ist in diesem Zusammenhang darüber hinaus der Unterschied zwischen den Studienarmen der KN-204 hinsichtlich der medianen Anzahl an vorangegangenen Therapien.	Immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Für den Endpunkt immunvermittelte SUEs sowie für immunvermittelte schwere UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Spezifische UEs Eine Auswahl spezifischer UEs ist nicht möglich, da die Daten zu häufigen UEs, schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs für die relevante Teilpopulation unvollständig sind. Dies resultiert daraus, dass die Auswertungen zur relevanten Teilpopulation den Subgruppenanalysen des pharmazeutischen Unternehmers entnommen wurden. Im Dossier liegen Subgruppenanalysen jedoch nur für häufige UEs / schwere UEs / SUEs, für die sich in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt hat, vor. In der Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer selektiv Daten nur für die Neuropathien (PTs periphere Neuropathie und periphere sensorische Neuropathie) nach. Die Ergebnisse zu Neuropathien werden deshalb für die für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Zwar lässt sich für Pembrolizumab im Vergleich zu Brentuximab Vedotin ein statistisch signifikanter Vorteil bei den schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) feststellen; dieser Vorteil ist allerdings bezogen auf seine Effektgröße nicht ausreichend, um für die gesamte Endpunktkategorie einen für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied festzustellen. Somit lässt sich in dieser Endpunktkategorie für Pembrolizumab im Vergleich zu Brentuximab Vedotin weder ein relevanter Vorteil noch ein Nachteil feststellen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:Takeda

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nicht zutreffend.	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nutzenbewer- tungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom, vorbehandelte Patienten, ≥ 3 Jahre); Datum der Veröffentlichung: 1. Juli 2021; letzter Zugriff am 14.07.2021. 2021.

5.4 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.7.2021
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Keytruda®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Juli 2021 eine von vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Pembrolizumab (Keytruda®) von MSD Sharp & Dohme GmbH veröffentlicht. Pembrolizumab in einem neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren und Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA zwei Patientengruppen: (A) erwachsene Patienten sowie (B) Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren. In beiden Fällen legt der G-BA eine Therapie nach Maßgabe des Arztes als Vergleichstherapie fest. Das IQWiG sieht für die Teilpopulation der erwachsenen Patienten (A), für welche Brentuximab Vedotin die geeignete Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Dieser ergibt sich aus großen Vorteilen bei der Lebensqualität sowie Nebenwirkungen. Für Erwachsene, für die Brentuximab Vedotin nicht die geeignete Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt, sei ein Zusatznutzen nicht belegt. Auch für die Kinder sei ein Zusatznutzen nicht belegt. Ein Evidenztransfer wird vom IQWiG hier nicht akzeptiert. Der Hersteller beansprucht hingegen für die	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Erwachsenen einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen sowie einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen bei Kindern.	
Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG während der Corona-Pandemie / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen. Das IQWiG begründete dieses **temporäre Vorgehen** zwischenzeitlich mit den „**Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie**“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen **keine Hinweise mehr hinsichtlich**	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das **IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben**. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründungen zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt. Der **Verzicht auf integrale Bestandteile der Nutzenbewertung**, die im Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ vorliegen, ist nach Auffassung des vfa damit **weder gerechtfertigt noch vertretbar**. Denn nur diese Kommentare können die gebotene Nachvollziehbarkeit und Transparenz der Nutzenbewertung und des Stellungnahmeverfahrens sicherstellen. Mit dem dauerhaften Wegfall der begründenden Kommentare ist die Nutzenbewertung aktuell in wesentlichen Teilen weder nachvollziehbar noch transparent. Insgesamt ist es zwingend erforderlich, dass das IQWiG im Sinne der Nachvollziehbarkeit, Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens die volle Funktionalität seiner Bewertungsprozesse gewährleistet und zur umfassenden Kommentierung der Inhalte des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers zurückkehrt.	
Berücksichtigung von Responder-Analysen zur Lebensqualität: Einzelfallprüfung, statt Anwendung des generischen IQWiG-Richtmaßes	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) In der Studie KEYNOTE 204 wurde der Gesundheitszustand mit dem Fragebogen EQ-5D VAS für die relevante Teilpopulation erhoben.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Festzustellen ist, dass das IQWiG die Vorteile beim Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS nicht berücksichtigt. Es wendet dabei seine neue Methodik zu den Anforderungen an die Responseschwellen gemäß dem IQWiG-Methodenpapier 6.0 an. Das Institut schlägt dabei einen neuen Bewertungsansatz vor, wonach eine MID mindestens das generische Richtmaß von 15% der Skalenspannweite des Erhebungsinstruments erreichen muss, um akzeptiert zu werden. Der vfa hatte die neue und nun erstmalig angewandte Methodik des IQWiG zum Umgang mit Responder-Analysen bereits im Stellungnahme-Verfahren zum Entwurf der Allgemeinen Metho-den 6.0 kritisiert. Zuletzt hatte der vfa seine Sichtweise zur neuen IQWiG-Methodik gegenüber dem G BA ausführlich dargelegt. Der vfa ist der Ansicht, dass die Anwendung eines generischen Richtmaßes zur Bewertung von geeigneten Responder-Schwellen problematisch ist: • Das Richtmaß wurde nicht unter Beteilung von Patientinnen und Patienten ermittelt. • Das Richtmaß ist regelhaft höher als die MID-Werte, die bislang in AMNOG-Verfahren akzeptiert wurden. Durch die Anwendung des Richtmaßes würden fast alle bisher im AMNOG akzeptierten MID Ihre Gültigkeit verlieren. • Das Richtmaß verfolgt einen „one-size-fits-all“-Ansatz, der bestehenden Unterschiedlichkeiten von MIDs nicht gerecht wird, die für	Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer Responder-analysen, operationalisiert als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, definiert als eine Abnahme des Scores sowohl um ≥ 7 Punkte als auch um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, dar. Diese Responderanalysen werden für die Nutzenbewertung herangezogen. Für die Patienten der KEYNOTE 204-Studie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen sowohl für eine Abnahme des Scores um ≥ 7 Punkte als auch um ≥ 10 Punkte. In Bezug auf den Endpunkt Gesundheitszustand liegt somit weder ein Vor- noch ein Nachteil für Pembrolizumab vor. Symptomatik Die Symptomatik wurde in der Studie KEYNOTE 204 mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Für den EORTC QLQ-C30 legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung Responderanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (definiert als Anstieg des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert) vor. Für die Endpunkte Erschöpfung, Schmerzen und Appetitverlust zeigte sich für die relevante Teilpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab gegenüber Brentuximab Vedotin.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bestimmte Patientinnen und Patienten mit Erkrankungen in speziellen Fragebögen individuell verschieden sein können. • Das Richtmaß folgt nicht dem Entwicklungsansatz der internationalen Wissenschaft, die Bewertungsstandards von MIDs durch sinnvolle Qualitätskriterien zu verbessern. Der vfa empfiehlt deshalb: 1. Einzelfallprüfung statt „one-size-fits-all“ Der vfa hält eine bedenkenlose Anwendung des generischen Richtmaßes („15%“) für nicht angebracht. Die Eignung des Richtmaßes sollte in G-BA-Bewertungen in jedem Einzelfall geprüft werden. Denn eine MID-Bewertung im „one-size-fits-all“-Ansatz wird den bekannten Unterschieden der Patientensicht auf bedeutsame Ergebnisse nicht gerecht. Zudem wird der Entwicklungsansatz der Wissenschaft zur Verbesserung von Bewertungsstandards mittels sinnvoller Qualitätskriterien dabei außer Acht gelassen. 2. Allgemein akzeptierter Katalog Bewertungskriterien Die Bestrebungen der wissenschaftlichen Gemeinschaft um verbesserte Bewertungskriterien sollten nicht ignoriert, sondern unterstützt werden. Ziel sollte ein allgemein akzeptierter Katalog von Bewertungskriterien sein, der eine angemessene Beurteilung der Zuverlässigkeit von MID erlaubt. Dieser sollte auf Grundlage der bisherigen Empfehlungen und im weiteren gemeinsamen Dialog aus Wissenschaft, Institutionen und Industrie entwickelt werden. Methoden zur Beurteilung von MID sollten	In der Gesamtbetrachtung zeigen sich bei eingeschränkter Aussagesicherheit teilweise große positive Effekte auf einzelne Endpunkte. Lebensqualität Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie KEYNOTE 204 die Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 eingesetzt. Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier Responderanalysen für die Zeit bis erstmaligen Verschlechterung (definiert als Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert) vor. Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche, emotionale, soziale Funktion und Rollenfunktion zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab gegenüber Brentuximab Vedotin. Für den Endpunkt kognitive Funktion zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Insgesamt zeigen sich in der Kategorie Lebensqualität durch eine Behandlung mit Pembrolizumab bei eingeschränkter Aussagesicherheit konsistente und teilweise große positive Effekte bei mehreren Endpunkten.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
erst dann geändert werden, wenn diese Diskussionen eine ausreichende Einigkeit erreicht haben. 3. Verfahrenskonsistenz Bis zur Festlegung einer verbesserten und allgemein akzeptierten Methode sollten die bisher geltenden Bewertungsmaßstäbe nicht geändert werden. Deshalb sollten alle bisher als etabliert bzw. validiert akzeptierten MID aus Gründen der Verfahrenskonsistenz auch weiterhin vom G-BA herangezogen werden. Dies ist aktuell seitens des G-BA für eine Reihe von Endpunkten bereits gängige Praxis.	Es ergibt sich ein deutlicher Vorteil von Pembrolizumab bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung

des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Pemrolizumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin - Videokonferenz -

am 9. August 2021

von 10:00 Uhr bis 11:17 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma MSD Sharp & Dohme GmbH:

Herr Dr. Groten

Herr Dr. Kaskel

Frau Rettelbach

Frau Ullraum

Angemeldete Teilnehmende der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSG):

Herr Prof. Dr. Borchmann

Angemeldete Teilnehmende der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH):

Frau Prof. Dr. Mauz-Körholz

Angemeldete Teilnehmende der Firma Takeda GmbH:

Herr Dr. Petschulies

Angemeldete Teilnehmende des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Schönen guten Morgen, meine sehr geehrten Damen und Herren! Sie sehen, Herr Professor Hecken ist heute nicht anwesend. Ich möchte mich bei all denjenigen, die mich nicht kennen, jetzt kurz vorstellen. Mein Name ist Christian Zahn, ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des Gemeinsamen Bundesausschusses und vertrete Herrn Professor Hecken hier im Unterausschuss Arzneimittel.

Ich begrüße Sie heute zu unserer mündlichen Anhörung nach § 35 a Absatz 3 Satz 2 SGB V zur Nutzenbewertung aufgrund der Stellungnahme des IQWiG vom 29. Juni 2021 zu Pembrolizumab im neuen Anwendungsgebiet als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Kindern und Jugendlichen ab drei Jahren und Erwachsenen. Schriftliche Stellungnahmen wurden zu dieser Anhörung vom MSD Sharp & Dohme eingereicht, von der DGHO, von der German Hodgkin Study Group (GHSG), von der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH), von Takeda und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wie Sie alle wissen, sind wir gehalten, Wortprotokoll zu führen. Ich muss deshalb die Anwesenheitsliste feststellen. Zunächst sind vom pharmazeutischen Unternehmer Frau Ullraum, Herr Dr. Kaskel, Herr Dr. Groten und Frau Rettelbach da. Seien Sie herzlich begrüßt. Für die DGHO sind Herr Professor Borchmann und Herr Professor Wörmann anwesend, während Frau Professor Mauz-Körholz offenbar noch nicht anwesend ist, von Takeda Herr Dr. Petschulies und Herr Dr. Rasch vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller. – Schönen guten Morgen an Sie alle!

Wir beginnen wie immer mit der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers. Wer macht das von Ihnen? – Frau Rettelbach, dann haben Sie das Wort. Bitte schön.

Frau Rettelbach (MSD): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Zahn! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir danken Ihnen für die Möglichkeit, an dieser Stelle kurz auf unsere Sicht der Dinge eingehen zu können. Bevor ich unsere Punkte darstelle, möchte ich Ihnen meine Kollegen vorstellen. Es sind Frau Ullraum, HTA, die das Dossier erstellt hat, Herr Kaskel, der bei uns im Bereich Market Access Oncology das Team unter anderem in dieser Indikation leitet, und Herr Josef Groten, unser Kollege von Medical Affairs, der unter anderem für das Hodgkin-Lymphom zuständig ist. Mein Name ist Anja Rettelbach; ich koordiniere bei MSD den Bereich Nutzenbewertung.

Wie Sie eingangs gesagt haben, ist Pembrolizumab zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Erwachsenen und bei Kindern und Jugendlichen ab drei Jahren nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien zugelassen, wenn eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Damit wurde in diesem Anwendungsgebiet seitens der EU-Kommission erstmals eine Zulassung einer Immuntherapie bei Kindern unter zwölf Jahren ausgesprochen. Die Therapiemöglichkeiten sind bisher sehr eingeschränkt, insbesondere für die pädiatrischen Patienten. Insgesamt ist die Prognose ungünstig. Das ist natürlich bei Kindern schlimm, aber auch bei Erwachsenen; denn diese Menschen, die im Median Mitte 30 sind, haben vielleicht Familie und stehen noch mitten im Leben.

Das bisher einzige im Anwendungsgebiet spezifisch zugelassene evidenzbasierte Arzneimittel für diese Erwachsenen ist Brentuximab Vedotin. Pembrolizumab wurde in der multizentrischen randomisierten Vergleichsstudie KEYNOTE 204 genau gegen diesen besten Therapiestandard untersucht. Jegliche andere zweckmäßige Vergleichstherapie hätte den direkten Vergleich und somit die Ergebnisse einer Behandlung mit Pembrolizumab in Zweifel gezogen. Dies stellt aus unserer Sicht eine nachvollziehbare Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Sinne einer individuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes dar. Mit welchen Ergebnissen?

Erstens. Bei der Morbidität zeigt sich eine große Verbesserung für Patienten in der Krankheitssymptomatik und im Gesundheitszustand, wobei hier speziell der klinisch relevante Vorteil zugunsten von Pembrolizumab hinsichtlich der B-Symptomatik als führendem Leitsymptom im vorliegenden Anwendungsgebiet anzuführen ist.

Zweitens. Bei der Lebensqualität ist die Breite der Effekte zu betonen, und das bei besserer Verträglichkeit von Pembrolizumab im Vergleich zum besten Therapiestandard. Es handelt sich daher um eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens für alle Patienten im Anwendungsgebiet und rechtfertigt in der Gesamtschau aus unserer Sicht daher einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber Brentuximab Vedotin, und zwar bei allen erwachsenen Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Wie schaut es bei den Kindern aus? Der Wirkmechanismus von Pembrolizumab ist bei Kindern und Erwachsenen identisch, das Erkrankungsbild vergleichbar. Die Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit zeigen ein vergleichbares Bild. Deshalb begründen wir den Zusatznutzen von Pembrolizumab bei pädiatrischen Patienten mit der Evidenz der einarmigen Zulassungsstudie KEYNOTE 051, insbesondere jedoch mit dem Evidenztransfer aus der Studie KEYNOTE 204. Auch die EMA zieht in ihrer Bewertung primär den im Rahmen der Zulassung vorgelegten Evidenztransfer heran und bestätigt das positive Nutzen-Risiko-Profil. Folglich ist die Evidenz für erwachsene Patienten auf pädiatrische Patienten übertragbar.

Die vorgelegten positiven Ergebnisse für pädiatrische und erwachsene Patienten mit refraktärem oder rezidivierendem klassischem Hodgkin-Lymphom rechtfertigen aus unserer Sicht in der Gesamtschau einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Pembrolizumab bei pädiatrischen Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns jetzt auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank für diese Einführung, Frau Rettelbach. – Ich habe an die Kliniker zwei Fragen: Erstens. Wie schätzen Sie einen Evidenztransfer der Ergebnisse zu erwachsenen Patienten auf Kinder und Jugendliche ein, und bei welchen Endpunkten sehen Sie potenzielle Limitationen? Die zweite Frage: Wie unterscheiden sich Pembrolizumab und Brentuximab Vedotin im Nebenwirkungsprofil, und welche Vor- und Nachteile ergeben sich daraus? Das sind meine beiden ersten Fragen. Wer von den Klinikern könnte sie beantworten? – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Guten Morgen! Ich kann die Fragen nicht alle beantworten, aber ich kann vielleicht die Richtung vorgeben, an der wir uns orientiert hatten.

Der wichtige erste Punkt ist: Wir sind höchst dankbar, dass es im Bereich der erwachsenen Hodgkin-Patienten eine randomisierte Studie gibt und dass hierbei, genau wie in der Einführung dargestellt, gegen den bisherigen Standard verglichen wurde. Wir haben hier schon öfter über Präparate gesprochen, wir haben hier auch Brentuximab Vedotin mit Ihnen diskutiert und waren dankbar, dass uns bei Patienten mit rezidivierendem Hodgkin-Lymphom eine Alternative zur Verfügung stand. Wir haben dann aber gelernt, dass ebenfalls in der Zweit- und Drittlinientherapie die Immuncheckpoint-Therapie ungewöhnlich hoch wirksam ist. Wir wissen ja schon, dass es bei vielen Erkrankungen hoch wirksam ist, aber gerade die Patienten mit Hodgkin-Lymphom scheinen besonders sensitiv zu sein.

Die Fragen, die Sie jetzt hier stellen, sind: Was ist der Evidenztransfer? Das darf ich, glaube ich, nicht beantworten, weil ich glücklicherweise gesehen habe, dass Frau Mauz-Körholz jetzt auch da ist. Sie leitet die Studiengruppe der Pädiater in Gießen/Marburg und ist genau diejenige, die das macht. Für die Erwachsenen macht das Herr Professor Borchmann. Er kann, glaube ich, die zweite Frage beantworten.

Hier geht es für uns gerade bei den jungen erwachsenen Patienten um Heilung, und wenn nicht Heilung, dann zumindest langfristiges Überleben. Das heißt, der letztliche Endpunkt, den wir bei diesen Patienten werden betrachten müssen, ist Gesamtüberleben. Die Daten haben

Sie hier noch nicht, und es wird auch mit den Daten zur Gesamtüberlebenszeit nicht einfach sein, weil wir jetzt schon bei der relativ frühen Auswertung gesehen haben, dass es relativ viel Cross-over gibt. Das wird auch nicht verhinderbar sein, egal in welchem Arm man landet. Da wir hier zwei hochwirksame Therapien zur Verfügung haben, wird es unmöglich sein, Patienten im Brentuximab-Arm im Rezidiv einen Immuncheckpoint-Inhibitor vorzuenthalten und umgekehrt. Insofern glaube ich, dass wir mit den Daten, die wir jetzt zur Verfügung haben, schon für uns zu einer Entscheidung kommen, wo wir das platzieren werden. Ich warte gern auf die Überlebensdaten, aber ich bin nicht sicher, ob wir jemals eine Antwort bekommen werden.

Mein Angebot wäre vielleicht, Herr Zahn, zu Ihrer ersten Frage hinsichtlich des Transfers, dass vielleicht erst die Pädiater antworten dürften und wir dann von der Erwachsenenmedizin meine Argumente noch ein bisschen unterfüttern.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. – Frau Mauz-Körholz hat sich sowieso gemeldet. Ich muss fürs Protokoll sagen, dass sie seit 10:04 Uhr anwesend ist. – Frau Professor Mauz-Körholz, Sie haben das Wort.

Frau Prof. Dr. Mauz-Körholz (GPOH): Vielen Dank. Ich bitte um Entschuldigung für die Verspätung. Es ist wie oft in der Klinik nicht so ganz einfach, loszukommen. – Ich freue mich, dass ich hier teilnehmen darf und als Vertreterin aus der pädiatrischen Onkologie durch die Beantwortung der Fragen zur Erhellung beitragen kann. Ich würde gerne einsteigen zum Evidenztransfer; darauf bezog sich eine Frage.

In der Pädiatrie haben wir leider nicht so viele Patienten. Das Hodgkin-Lymphom ist eine seltene Erkrankung. Beim Status des Refraktärseins sind es noch weniger Patienten. Aber in der KEYNOTE 051 konnten Kinder – das war ja eher eine sogenannte Umbrella-Studie – eingeschlossen werden. Das waren für verschiedene Indikationen refraktäre Patienten. Aber da – das wollte ich einfach auch noch einmal herausarbeiten oder darstellen – waren die einzigen pädiatrischen Patienten mit Tumoren diejenigen mit refraktären Hodgkin-Lymphomen, die ein Ansprechen auf diese Medikation gezeigt haben. Ich will jetzt nicht zu weit ausholen; das hat wahrscheinlich mit der molekularen Ausstattung der Hodgkin-Zelle oder der Hodgkin-Lymphomzelle zu tun. Aber das war doch sehr evident: Wo kein anderer pädiatrischer Tumor im Prinzip in der Phase noch ein Ansprechen zeigte, ging es bei diesen Patienten bis auf 60 Prozent. Es war ja wirklich nur eine Studie in einer sehr frühen Phase, und die Patienten hatten tatsächlich davon profitiert. Also, der Evidenztransfer war bei diesem Tumor offensichtlich, und es handelt sich auch biologisch im Prinzip um denselben Tumor, sodass dies eigentlich ohne Weiteres möglich ist.

Auch zu den Outcomes kann ich nur Herrn Wörmanns Worte wiederholen. Es ist auch beim kindlichen Hodgkin-Lymphom in der Phase tatsächlich ein Punkt, an dem wir Heilung anstreben und es dann auch weiter um das Gesamtüberleben gehen kann. In dem Setting, selbst wenn die autologe Transplantation versagt hat, ist noch nicht an Palliation zu denken. Insofern wäre es mit diesen zwar spärlichen, aber meines Erachtens doch hervorragenden Vordaten sozusagen eine unbedingte Chance für die Kinder, dieses Medikament in die Indikation zu nehmen.

Zum Nebenwirkungsprofil haben wir natürlich auch nicht so viele Daten; aber da gibt es doch Daten auch mit anderen Immuncheckpoint-Inhibitoren, die unbedingt übertragbar sind. Dieses Profil ist bei den Kindern deutlich günstiger gegenüber dem Brentuximab Vedotin. Aber auch das ist sozusagen kein In-Label-Medikament für den Punkt in der Therapie des Hodgkin-Lymphoms. Aber man kann generell sagen: Das Nebenwirkungsprofil ist generell günstiger als bei Medikamenten wie Brentuximab, was im Prinzip eigentlich auch ein Antikörper mit Chemotherapie ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Professor Mauz-Körholz. – Dazu hat sich direkt Frau Müller von der KBV gemeldet. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, Herr Zahn. – Danke für Ihre Ausführungen, Frau Professor Mauz-Körholz. Ich hätte noch eine Nachfrage, ein bisschen mehr ins Detail gehend. Sie hatten eben kurz gesagt, dass der Tumor Hodgkin-Lymphom bei Kindern und Jugendlichen bzw. Erwachsenen im Prinzip der gleiche ist. Könnten Sie da noch etwas genauer ausführen bezüglich der Ätiologie und Pathogenese, ob es da relevante Unterschiede bezüglich der Prognose gibt – Sie gingen schon darauf ein –, dass man jetzt nach Pembrolizumab bezüglich der Klassifikation und auch bezüglich der Symptomatik eine kurative Situation sieht? Sind da Kinder und Jugendliche den Erwachsenen im Wesentlichen vergleichbar, und wenn es wesentliche Unterschiede gibt, welche wären das?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Müller. – Frau Professor Mauz-Körholz.

Frau Prof. Dr. Mauz-Körholz (GPOH): Ich wollte gern gleich darauf antworten. – Im Prinzip gibt es von der Biologie her keinen Unterschied; auch die Ätiologie ist letztlich dieselbe. Es gibt in den Industrienationen – dazu gibt es aber noch keine irgendwie randomisierten oder langfristigen Untersuchungen – andere histologische Subtypen. Aber es gibt dazu – das konnten wir jetzt in unseren Studien zeigen – keinen Unterschied zum Ansprechen hinsichtlich dieser unterschiedlichen Subtypen. In sogenannten Low-Income-Countries mögen andere histologische Subtypen vorliegen. Da diskutiert man eher eine virale Genese, aber es ist ja nicht so, dass man gleich sagen kann: Wer eine EBV-Infektion hat, der bekommt auch ein Hodgkin-Lymphom.

Also, die Ätiologie ist im Prinzip ähnlich. Die Inzidenz ist natürlich im jüngeren Alter geringer. Man spricht ja auch von einer zweigipfligen Erkrankung. Im Kinder- und Jugendalter, wenn man dies bis 18 rechnet, liegt der Altersgipfel bei 14 Jahren. Dementsprechend sind kleinere Kinder weniger davon betroffen. Aber wenn man wieder an die Indikation oder an das Label denkt, dann würde praktisch über drei Jahre für Hodgkin-Patienten gut ausreichen. Es sind also nie Säuglinge betroffen. Von der Pathogenese her, was die molekulare Ausstattung betrifft, wo ja zum Beispiel dieses Medikament seine Wirkung zeigt, gibt es überhaupt keine Unterschiede.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Ist damit die Frage beantwortet, Frau Müller? Ich denke; ja.

Frau Dr. Müller: Ja, sehr umfassend, danke schön.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. Dann hat Herr Blindzellner, GKV-SV, eine weitere Nachfrage. – Bitte schön.

Herr Blindzellner: Vielen Dank, dass das gleich möglich ist. – Ich habe auch eine Nachfrage an Sie, Frau Mauz-Körholz, was den Vergleichsmaßstab angeht. In der Studie 204 bei Erwachsenen hat der pU sich gegen Brentuximab Vedotin verglichen, was, wie Herr Wörmann gesagt hat, bei Erwachsenen als eine Standardtherapie in der Situation angesehen wird, also im zweiten Rezidiv oder im Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation, aber was meines Wissens in palliativer Situation überwiegend verordnet wird. Sie hatten aber jetzt gesagt, bei den Kindern würde man in einer Welt vor Pembrolizumab –, davon müssen wir ja ausgehen – immer noch eine kurative Therapie verfolgen. Ist das richtig, und welche Therapeutika hätte man da vor Pembrolizumab bei Kindern eingesetzt?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Professor Mauz-Körholz, bitte.

Frau Prof. Dr. Mauz-Körholz (GPOH): Danke. – Ich würde gern gleich auf die erste Frage antworten. Ja, wir befinden uns zu dem Zeitpunkt Rezidiv nach autologer Transplantation immer noch in einer kurativen Situation. Wie Sie schon einführend sagten, gibt es keinen Standard. In der Zeit vor Pembrolizumab hätte man Kombinationen aus gegebenenfalls Chemotherapeutika plus Brentuximab Vedotin, zum Beispiel Bendamustin plus Brentuximab, eingesetzt, weitere Salvage-Therapie-Zyklen, um dann konsolidierend eine Immuntherapie,

nämlich eine allogene Transplantation, bei den Kindern anzuwenden. Wenn sozusagen alle anderen Umstände so weit sind – Remissionserreichung, körperliche Fitness, ein bestimmter Performancestatus –, wäre dann die allogene Transplantation eine Heilungsmöglichkeit, auch mit kurativer Option.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Professor Mauz-Körholz. – Eine weitere Rückfrage gibt es von Frau Holtkamp von der Patientenvertretung. – Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Guten Tag! Meine Frage geht tatsächlich in dieselbe Richtung. Sie hatten Pembrolizumab ja auch in dem Sinne als kurativ bezeichnet, als man es als Bridging im Hinblick auf die allogene Transplantation ansehen könnte. Da würde mich interessieren, ob die allogene Transplantation bei Kindern einen anderen Stellenwert hat als bei Erwachsenen, wo das ja eher kritisch gesehen wird. Vielleicht können die Erwachsenen-Onkologen dazu ergänzen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Holtkamp. – Zunächst vielleicht Frau Mauz-Körholz. – Bitte schön.

Frau Prof. Dr. Mauz-Körholz (GPOH): Die allogene Transplantation hat im Kindesalter durchaus einen hohen Stellenwert. Es gibt nicht so viele retrospektive Analysen – Studien schon gar nicht –, als dass wir dieses Vorgehen mit vielen Daten unterstreichen könnten. Trotzdem hat die allogene Transplantation beim Hodgkin-Lymphom sicherlich ihren Platz.

Die retrospektiven Daten aus den Registern wie EBMT haben ergeben – das liegt aber lange Jahre zurück –, dass die Patienten, wenn man bestimmte Chemotherapiekombinationen anwendet, die sehr myeloablativ sind, dann letztlich an den Folgen der Transplantation sterben. Das schließt aber eine Kuration der anderen Patienten nicht aus. Heutzutage sind da Konditionierungsprotokolle mit dosisreduzierter Konditionierung, mit weniger Toxizität der Standard. Das wäre für Kinder in der Situation eine absolute Option mit Aussicht auf Heilung, die die 50 Prozent deutlich übersteigt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Mauz-Körholz. – Ich würde jetzt gern Herrn Professor Borchmann das Wort erteilen, der auch von Frau Holtkamp angesprochen war.

Herr Prof. Dr. Borchmann (GHSG): Vielen Dank. – Es ging um zwei verschiedene Aspekte. Ich fange mit dem zweiten Aspekt an. Die Frage stellen Sie zur allogenen Stammzelltransplantation. Man muss sagen, dass sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis der allogenen Stammzelltransplantation altersabhängig ein bisschen verschiebt. Grundsätzlich ist sie bei jüngeren Menschen einfach besser tolerabel und deshalb auch insgesamt erfolgreicher, sodass wir allein aus diesem Grund im Erwachsenenalter für alle Entitäten etwas zurückhaltender sind und speziell beim Hodgkin-Lymphom auch zurückhaltend sind, was aber nicht heißt, dass wir keine Indikation mehr sähen.

Ich möchte sagen, warum wir etwas zurückhaltender sind. Das hat zwei Gründe. Der erste Grund ist, dass wir zwar nicht mit dem Pembrolizumab, aber mit dem aus meiner Sicht sehr vergleichbaren Präparat, dem Nivolumab, also einem anderen PD-1-Antikörper, aus der Zulassungsstudie, der CheckMate-205-Studie, jetzt ein Fünfjahres-Follow-up haben, bei dem CR-Patienten nachgesorgt sind, auch bei CR-Patienten die Therapie abgesetzt wurde und in diesem Beobachtungszeitraum kein Rezidiv oder Ereignis Tod oder Rezidiv als PFS-Ereignis aufgetreten ist.

Dies deutet darauf hin, dass ein Teil dieser Patienten, die in CR kommen, auf jeden Fall sehr lange in CR bleiben und es nach fünf Jahren – es ist immer schwierig, über Heilung zu sprechen; das ist ein schwieriger Begriff – danach aussieht, dass Patienten sehr lange in dieser Remission bleiben können, auch ohne Therapiefortführung, was ein Indikator dafür ist, dass sie geheilt sein könnten. Da tut man sich natürlich mit Eingriffen, die potenziell schwere Nebenwirkungen haben, schwer, weswegen das jetzt bei den Erwachsenen ein bisschen in die zweite Reihe geraten ist.

Nichtsdestotrotz ist es möglich; das ist jetzt der nächste Grund, warum wir etwas zurückhaltender sind. Dies liegt also nicht nur daran, dass es ältere Menschen schlechter vertragen. Vielmehr sind wir auch deshalb zurückhaltender, weil die Rückfälle nach PD-1-Antikörpertherapie in der Regel wirklich ganz, ganz überwiegend anders als Rückfälle nach Chemotherapie verlaufen, und zwar deutlich langsamer, sodass die allogene Stammzelltransplantation selbst dann, wenn wir ein Therapieversagen feststellten, unverändert eine Option für die Patienten ist, sodass man hier ein sequenzielles Vorgehen beim Erwachsenen durchaus gut rechtfertigen kann.

Ich würde aber, bevor ich zu den Nebenwirkungen komme, weil Herr Professor Wörmann sich eingeschaltet hat, fragen, ob es zu dem Punkt von seiner Seite noch etwas zu ergänzen gäbe.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Natürlich nicht.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Selbstverständlich ist nichts zu ergänzen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay.

Herr Prof. Dr. Borchmann (GHSG): Dann würde ich gerne fragen, bevor ich weitermache, ob das ausreichend war, um die Fragen zu beantworten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Borchmann, es gibt sowieso eine Nachfrage, auch noch zu dem Beitrag von Frau Professor Mauz-Körholz. Frau Müller hat dazu noch eine Frage. Dann würde ich Sie wieder aufrufen zu dem zweiten Teil, zu den Nebenwirkungen, ja? – Okay. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Frau Professor Mauz-Körholz, ich habe noch eine Nachfrage zum Stellenwert von Brentuximab Vedotin bei pädiatrischen Patienten. Der Evidenztransfer beruht ja auf einem Vergleich gegenüber Brentuximab Vedotin. Wir hatten das auch neben den von Ihnen genannten Optionen, die in eine kurative Richtung führen, als eine Option, als möglichen Komparator bei der Therapie nach Maßgabe des Arztes explizit auch für pädiatrische Patienten genannt.

Nachdem die Rückfrage von Herrn Blindzellner soeben kam, wollte ich dazu gern noch mal Ihre Einschätzung hören: Welche Rolle spielt Brentuximab Vedotin bei pädiatrischen Patienten? Man muss ja auch sagen, dass in der einarmigen Studie, die hier vorgelegt wurde, die meisten Patienten Brentuximab Vedotin erhalten hatten. Welche Rolle spielt es? Würde man durch eine erneute Therapie dann Auswirkungen auf das Ansprechen erwarten, wenn es vorher schon mal gegeben wurde? Dies war natürlich in der Erwachsenenstudie auch teilweise der Fall. Wie schätzen Sie das ein?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Müller. – Frau Mauz-Körholz, bitte.

Frau Prof. Dr. Mauz-Körholz (GPOH): In Bezug auf Brentuximab Vedotin muss man jetzt vielleicht sogar historisch argumentieren, weil ja schon Anfang der 2010er-Jahre, 2012 eine pädiatrische Studie gestartet ist – Phase I, Phase II –, wobei ich federführend daran mitgearbeitet und einige Patienten eingeschlossen habe. Sie ist auch dem ganzen Werk hier beigelegt und 2018 publiziert worden. Da muss man sagen: Es war eigentlich als Parallelstudie zu dieser pivotalen Phase-II-Studie gedacht, die 2015 zu internistischen Patienten veröffentlicht wurde.

Leider hat das Pembrolizumab in Monotherapie bei genau diesen Patienten – refraktär, nach Stammzelltransplantation mehrfach rezidivierend oder primär progressiv, auf keine Therapie ansprechend – tatsächlich viel, viel weniger Wirkung gezeigt. Unser Eindruck war, und das war durchaus überraschend: Von denjenigen, die angesprochen haben, sind die meisten Patienten in komplette Remission gekommen; das ist schon richtig. Aber unseres Erachtens war auch die

kleine Gruppe dieser refraktären Patienten, die in dieser Studie untersucht worden sind, wahrscheinlich ein anderes Patientengut als bei den internistischen Patienten.

Man muss sagen – nichts gegen die GHSG-Studien –: Wir haben schon sehr intensive First-Line-Studien, aber ich glaube, global ist das eben nicht so. Die Kinder werden schon intensiv vorbehandelt – jetzt komme ich wieder auf den Punkt –, und da ist die Monotherapie in der Regel nicht so effektiv wie die Therapie in Kombination. Es gab vor Kurzem im Zusammenhang mit dem anderen Immuncheckpoint-Inhibitor in Kombination bei erstem Rezidiv eine Studie, die CheckMate 744 – sie ist aber auch noch nicht veröffentlicht –, bereits Zwischenergebnisse. In Kombination mit Nivolumab ist das Brentuximab hervorragend geeignet, erst einmal das Gesamtansprechen hoch zu halten. Es liegt da bei 80, 90 Prozent, das komplette Ansprechen auch bei über 60 Prozent. Aber das ist wahrscheinlich mehr dieser Kombinationstherapie geschuldet.

Jetzt komme ich wieder auf das Brentuximab Vedotin zu sprechen. Es ist ja auch aus dem Erwachsenensetting bekannt, dass es durchaus immer wieder mal bei einem nächsten Rezidiv eingesetzt werden kann, selbst wenn Patienten vorbehandelt sind. Aber wahrscheinlich wird es als Monosubstanz keine anhaltenden Remissionen zeigen. Das hat diese pädiatrische Phase-I/II-Studie gezeigt, in deren Rahmen das Überleben wirklich sehr schnell heruntergegangen ist. Insofern würden wir das – wir haben jetzt natürlich keine randomisierte Vergleichsstudie; das liegt immer an den kleinen Zahlen und auch an den wenigen Fällen – eigentlich nicht wie in der Erwachsenenstudie als Therapieoption sehen. Es gibt ja auch kein Label dafür. Also, die Kombination wäre denkbar, aber Brentuximab alleine sicherlich nicht.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Professor Mauz-Körholz. – Direkt dazu hat sich der pharmazeutische Unternehmer, Herr Dr. Kaskel, gemeldet.

Herr Dr. Kaskel (MSD): Vielen Dank auch von unserer Seite, für die ausführlichen Darstellungen. – Ich wollte nur kurz erwähnen: Da war, glaube ich, ein Typo vorgekommen. Da wurde einmal Pembrolizumab genannt, aber es ging, glaube ich, um Brentuximab Vedotin, Frau Mauz-Körholz; nur fürs Protokoll.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. Vielen Dank, Herr Dr. Kaskel. – Ich würde jetzt Herrn Professor Borchmann nochmals zur zweiten Frage aufrufen. – Bitte.

Herr Prof. Dr. Borchmann (GHSG): Vielen Dank. Ich wiederhole die Frage noch mal kurz, so wie ich sie verstanden habe. Es ging um die Nebenwirkungsprofile von Pembrolizumab und Brentuximab Vedotin.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ja, genau.

Herr Prof. Dr. Borchmann (GHSG): Grundsätzlich kann man sagen – das war ja auch schon im letzten Jahr eine Bereicherung –, dass auch der Standard, also das Brentuximab Vedotin, eine relativ gut verträgliche Therapie ist. Das ist erst einmal vorauszuschicken. Vergleicht man die Therapien hinsichtlich der Häufigkeit von Nebenwirkungen, sind sie praktisch nicht relevant unterschiedlich. Vielmehr fällt insbesondere dann, wenn man auf die häufigen und schwereren Nebenwirkungen schaut, die aber insgesamt selten sind, ins Auge, dass sie eine ganz unterschiedliche Qualität haben; sie sind ganz unterschiedlich.

Beim Pembrolizumab steht naturgemäß eher die häufigste Nebenwirkung im Vordergrund, eine Unterfunktion der Schilddrüse infolge der Therapie als Autoimmuneffekt. Das ist therapeutisch sehr einfach zu handhaben: Das fehlende Schilddrüsenhormone kann ja einfach ersetzt werden. Die nächst häufigeren Nebenwirkungen sind Juckreiz und Fieber, die aber nur temporär und gar nicht relevant sind, sodass wirklich komplizierte Nebenwirkungen, die ja denkbar sind, also zum Beispiel schwere Autoimmunerkrankungen, sehr, sehr selten sind, sodass die Hypothyreose als wirklich persistierende, relativ häufige Nebenwirkung auf niedrigem Niveau gut zu handhaben ist.

Bei Brentuximab Vedotin ist die Hauptnebenwirkung die Neuropathie, motorisch und sensorisch. Da ist der grundsätzliche Unterschied, dass sie nicht reversibel sein muss. Vielmehr hat man gerade bei vorbehandelten Patienten, die häufig vorbestehende Nervenschädigungen aufweisen und einen dringenden Bedarf haben, die Therapie so lange wie möglich durchzuführen, doch relevant viele Patienten, bei denen schwere Neuropathien auftreten, die auch persistieren können, selbst weit über die Therapiedauer hinaus, sodass, wenn man das vom klinischen Aspekt her werten würde, das Nebenwirkungsprofil der PD-1-Inhibitoren und auch von Pembrolizumab günstiger ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Borchmann. – Dazu hat sich auch der pharmazeutische Unternehmer, Herr Dr. Groten, gemeldet. – Bitte schön, Herr Dr. Groten.

Herr Dr. Groten (MSD): Es ging eigentlich um die Ausführungen von Frau Professor Mauz-Körholz. Dazu wollte ich noch etwas ergänzen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ach so. – Okay.

Herr Dr. Groten (MSD): In der Studie Brentuximab Vedotin wird bezüglich der Monotherapie bei Kindern in der Publikation auch darauf hingewiesen, dass die Population zur Zulassungsstudie bei den Erwachsenen nicht so ganz vergleichbar war, nämlich dass doppelt so viele Stadium-IV-Patienten in der Kinderstudie enthalten waren, was die schlechtere Wirksamkeit von Brentuximab Vedotin unter anderem erklären könnte. – Danke schön.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Groten. – Jetzt ist Herr Blindzellner dran. – Bitte schön.

Herr Blindzellner: Vielen Dank. – Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, und zwar zum Endpunkt Gesamtüberleben. Das hatte Herr Wörmann vorhin auch schon angedeutet.

Im Nutzenbewertungsdossier haben Sie das Gesamtüberleben nicht systematisch ausgewertet, obwohl es ja ein sekundärer Endpunkt ist. Vielleicht können Sie erstens einmal kurz den Grund dafür nennen. Das IQWiG hat die Todesfälle dann anhand der Studienabbrecher rekonstruiert. Vielleicht könnten Sie uns zweitens auch noch einmal bestätigen, dass die Zahlen so richtig sind, also dass alle Todesfälle in diesen Studienabbrechern erfasst wurden, die tatsächlich eingetreten sind. Als Drittes wäre es noch nett, wenn Sie uns sagen könnten, wann denn die finalen Daten zum Gesamtüberleben erwartet werden. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Blindzellner. – Ich nehme an, dazu hat sich Herr Dr. Kaskel vom pharmazeutischen Unternehmer gemeldet. – Bitte schön.

Herr Dr. Kaskel (MSD): Danke, Herr Blindzellner, für die Fragen. – Es liegen aus Sicht von MSD alle für eine finale Beurteilung relevanten Daten vor. Gemäß Protokoll wurde OS noch nicht ausgewertet; deswegen haben wir die Daten nicht beigefügt. Allerdings hat das IQWiG die Todesfallraten berechnet; wir stimmen überein und erwarten hier, wie auch die Kliniker vorher schon gesagt haben, keine wesentlichen Änderungen, weil wir eben eine sehr hohe Cross-over-Rate haben. Wie gesagt, aus Sicht von MSD liegen alle für eine finale Beurteilung relevanten Daten vor.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Kaskel. – Jetzt hat sich Frau Müller von der KBV gemeldet. – Bitte schön, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Ich habe noch zwei Fragen, die beide an den pharmazeutischen Unternehmer gehen. Die eine hat sich jetzt aus der Diskussion ergeben. Es geht um die pädiatrische Brentuximab/Vedotin-Studie, die Sie nachgereicht haben. Da will ich einfach noch einmal darauf hinweisen – ich weiß nicht, vielleicht kann das IQWiG dazu auch etwas sagen –, dass sie aus Sicht des IQWiG – dazu gibt es ja jetzt noch keine Bewertung – wohl noch nicht so ausgearbeitet wurde, dass man damit viel anfangen kann. Darüber, wie sie sich

bezüglich der Prognose dort verhalten usw., wurde eben diskutiert. Die Frage ist, ob Sie da noch irgendetwas präzisieren und vielleicht auch noch nachreichen könnten.

Nun der wichtigere Punkt. Das IQWiG hatte ja kritisiert, dass der Endpunkt von Morbidität und Lebensqualität, also die PROs, bis maximal ein Jahr erhoben wurde, und hat die unvollständige Datenerfassung hier gerügt und die Endpunkte deshalb nicht herangezogen. Das betraf allerdings in der Gesamtpopulation – Daten für die Teilpopulation lagen ja hier noch nicht vor – 48 Prozent im Pembrolizumab-Arm und 11,2 Prozent im BV-Arm, die länger als zwölf Monate behandelt wurden. Jetzt ist die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Warum haben Sie die Daten nur maximal ein Jahr erhoben? Vielleicht können Sie dazu noch einmal ein bisschen ausführen.

An die Kliniker habe ich dazu die Frage, wie sie aus ihrer Erfahrung den klinischen Verlauf über die Zeit sowohl unter Pembrolizumab als auch unter Brentuximab Vedotin sehen. Wir haben hier in beiden Fällen eine Time-to-Event-Analyse, Zeit bis zur ersten Verschlechterung. Wann würden Sie Nebenwirkungen unter diesen beiden Optionen erwarten, eher früher oder spät im Therapieverlauf? Das ist wichtig dafür, wie groß die Verzerrung durch die verkürzte Beobachtungsdauer ist. Werden Sie sie eventuell auch nach über einem Jahr erwarten, und gibt es Unterschiede beim zeitlichen Verlauf bei den Checkpoint-Inhibitoren, hier Pembrolizumab und da Brentuximab Vedotin?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Müller. – Diese Frage richtete sich sowohl an den pharmazeutischen Unternehmer wie auch an die Kliniker. Zunächst hat sich Herr Dr. Kaskel gemeldet. – Bitte schön.

Herr Dr. Kaskel (MSD): Ich glaube, Frau Müller, es ist tatsächlich aufgrund des Versprechers vorhin zu einem Missverständnis gekommen. Die KEYNOTE 051 ist die einzige Studie bei den Kindern bei Hodgkin. Das ist eine Basket-Studie mit 22 Patienten mit Hodgkin-Lymphom. Diese Patienten haben wir vollumfänglich ausgewertet; sie sind Teil des Dossiers. Die EMA hat für die Zulassung primär den Evidenztransfer herangezogen und hat ergänzend die KEYNOTE 051 mit ins Label genommen.

Dies gesagt habend, würde ich gern noch auf die Daten zur Lebensqualität eingehen. Wir haben hier einen sehr starken Effekt gerade bei der Lebensqualität in fünf von sechs Skalen im EORTC QLQ-C30. Wir überblicken jetzt wirklich schon eine gewisse Anzahl von Verfahren für Pembrolizumab. Solch einen Effekt bei der Lebensqualität haben wir noch nicht gesehen. Auch bei der Morbidität sehen wir in drei von acht Skalen einen positiven Effekt, ebenso bei der EQ-VAS. Aus unserer Sicht ist aber ganz besonders wichtig, dass der globale Gesundheitsstatus ebenfalls deutlich positiv ist. Wir haben ja auch Analysen über die Zeit im Dossier abgelegt. Da sehen Sie, dass sich die Kurven ganz früh trennen und, wo positiv, langzeitig differenzieren. Das möchte ich doch zu bedenken geben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Kaskel. – Herr Professor Wörmann für den zweiten Teil der Frage von Frau Müller.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht muss ich noch mal deutlich machen, dass wir uns eventuell zu leise und etwas zu vorsichtig geäußert haben. Die Situation, die wir hier haben, ist, dass wir uns bei den Erwachsenen – noch einmal deutlich, wir haben einen jüngeren und einen älteren Altersgipfel – am Anfang auch mit diesem Präparat in einer sehr palliativen Situation gesehen haben – nach autologer Stammzelltransplantation nach intensiver Vortherapie – und jetzt in den letzten Jahren gelernt haben: Wir sind hier auf einmal in einer phänomenal guten Situation gelandet, weil diese Patienten – Herr Borchmann hat es eben so vorsichtig gesagt – nach fünf Jahren keine Rezidive haben. Trotz aller Euphorie über Immuncheckpoint-Inhibitoren ist dies bei weitem nicht bei allen Tumoren der Fall.

Insofern: Ja, jetzt von meiner Seite aus, ich glaube nicht, dass das Dossier jetzt geschlossen ist. Wir gucken uns jedes Jahr weiter an, wie es den Patienten geht. Wir gucken natürlich, ob es Spätrezidive gibt. Und wenn Sie nach den Nebenwirkungen fragen: Wir schauen darauf und

sehen auch, dass es bei einigen dieser Patienten Autoimmunphänomene gibt, die erst nach Jahren auftreten. Auf einmal kommt ein Diarrhö-Schub, auf einmal kommt noch eine andere Autoimmunreaktion, eine endokrine Nebenwirkung. Aber insgesamt sind wir fast euphorisch, was die Wirksamkeit der Immuncheckpoint-Inhibitoren angeht, und zwar der gesamten Klasse.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. – Eine Nachfrage von Frau Müller. – Bitte schön, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. Es hat jetzt schon einmal sehr geholfen, Herr Wörmann, dass Sie gesagt haben, dass immunvermittelte UEs durchaus auch nach Jahren auftreten, aber Sie insgesamt das Nebenwirkungsprofil sehr positiv sehen. Das habe ich mitgenommen.

Ich habe bei Ihnen, Herr Kaskel, die Antwort auf meine Frage vermisst. Sie haben jetzt ausgeführt, dass Sie große Effekte bei Morbi und Lebensqualität gesehen haben – sie sehen wir ja auch – und dass die Kaplan-Meier-Kurve frühzeitig auseinandergegangen wären, was ja heißt, dass dann, wenn die Effekte früher erkannt werden – es ist ja die Zeit bis zur ersten Verschlechterung, die erhoben wurde –, möglicherweise die Verzerrung durch die fehlenden Daten nach fast einem Jahr nicht so groß ist; die Patienten unter Pembrolizumab wurden ja länger behandelt. Aber was Sie nicht beantwortet haben, ist meine Frage, warum Sie eigentlich die Erfassung auf ein Jahr begrenzt haben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Dr. Kaskel.

Herr Dr. Kaskel (MSD): Wir haben uns hier an das Studienprotokoll gehalten, sehen aber trotzdem einen sehr deutlichen Effekt, den wir so bisher bei den Patienten, die wir mit Pembrolizumab derzeit überblicken, nicht gesehen haben. Diese langfristigen Nebenwirkungen sind ja auch in allen anderen Entitäten grundsätzlich möglich. Trotzdem denke ich, dass das Risikoprofil von Pembrolizumab sehr gut erforscht und bekannt ist, entsprechend auch die Langzeiteffekte sehr gut beobachtet werden und da eine Kenntnis der Situation bei den Behandelnden heutzutage vorausgesetzt werden kann. Aber vielleicht können dazu die Mediziner auch noch etwas sagen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Dazu hat sich Herr Professor Dr. Borchmann direkt gemeldet. – Oder ist das nicht direkt dazu, Herr Professor Borchmann? – Dann würde ich Ihnen gern das Wort erteilen.

Herr Prof. Dr. Borchmann (GHSG): Direkt dazu: Wenn man ins Detail guckt, ist es natürlich immer ein bisschen schwieriger. Aber soweit wir es aus unseren Arbeiten zur Erstlinientherapie, wo wir die Fragen der Lebensqualität sehr, sehr eingehend untersucht haben, sagen können, sind die Effekte, die man bis zu einem Jahr misst, mit sehr großer Wahrscheinlichkeit über unsere Nachbeobachtungszeit bis fünf Jahre sehr stabil, sodass aus meiner wissenschaftlichen Sicht auf diese Frage die Beobachtungszeit wahrscheinlich nicht deswegen gewählt wurde, aber auf jeden Fall ausreichend ist, um eine relativ starke Aussage zu treffen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Borchmann. – Eine weitere Nachfrage von Frau Holtkamp, Patientenvertretung. – Oh, halt! Herr Professor Borchmann, hatte ich Sie nicht ausreden lassen?

Herr Prof. Dr. Borchmann (GHSG): Ja, ich habe noch einen zweiten Punkt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay, dann sagen Sie ihn bitte.

Herr Prof. Dr. Borchmann (GHSG): Es geht auch sehr schnell. – Zur Beurteilung der Wirksamkeit bei Erwachsenen: Bei den randomisierten Studien – auch da muss ich noch einmal betonen, dass ich in dieser schwierigen Situation wirklich froh bin, dass wir eine randomisierte Studie haben – kann es ja vorkommen, dass der Standardarm relativ schlecht ist und dadurch dann ein Vorteil suggeriert wird, der aber in Wirklichkeit gar nicht so dolle ist. Da möchte ich nur noch einmal darauf hinweisen, dass in dieser Studie der Standardarm sehr

gut war, sogar besser als in den Zulassungsdaten, und dass wir trotzdem den Vorteil haben. Insofern ist die Wirksamkeitsseite zu unterstreichen, die aus meiner Sicht wirklich besonders bedeutend ist, sodass das aus meiner klinischen Sicht wirklich sehr positiv zu bewerten ist. – Das war es schon.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Borchmann. – Jetzt ist aber Frau Holtkamp dran. – Entschuldigen Sie, dass ich Sie unterbrochen hatte.

Frau Dr. Holtkamp: Kein Problem, danke. – Ich will noch einmal auf die Lebensqualität zu sprechen kommen, die natürlich aus Sicht der Patientenvertretung besonders wichtig ist. Die Vorteile hat Herr Kaskel gerade herausgestellt. Da würde mich interessieren, wie Sie das aus Ihrer klinischen Sicht einschätzen, und ergänzend, wie Sie den Stellenwert des Rückgangs der B-Symptomatik einschätzen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer beantwortet das?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das möchte Herr Borchmann bestimmt beantworten. – Entschuldigung.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Borchmann.

Herr Prof. Dr. Borchmann (GHSG): Ich möchte gerne zuerst etwas allgemeiner antworten. Das, was man zum Beispiel mit dem QLQ-C30 messen kann, ist auch die klinische Erfahrung. In der Anwendung profitieren die kranken Patienten – und dazu zählen natürlich auch diejenigen mit B-Symptomen – von dieser Therapie sehr schnell. Das ist ungewöhnlich, und das ist ganz anders bei den soliden Tumoren.

Wir sehen klinische Verbesserungen schon lange, bevor wir überhaupt eine Messung des Tumoransprechens vornehmen, was in der Regel erst nach zwei Monaten passiert. Wir sehen diese Verbesserung in der Klinik nach der Infusion häufig schon nach einer Woche, also wirklich sehr schnell, und dies, wie ich vorhin ausgeführt habe, praktisch ohne relevante Belastung durch die Therapie, wie man sie bei der Chemotherapie ja oft hat: Wenn es nicht Erbrechen ist, dann ist es doch eine Appetitlosigkeit, eine allgemeine Mitgenommenheit. Das fällt bei diesem Wirkprinzip praktisch aus, sodass hierbei sehr schnell klinisch sehr relevante Verbesserungen zu konstatieren sind und die Patienten sehr schnell – ich glaube, das ist ganz, ganz wichtig – trotz der Therapie in einen praktisch normalen Alltag zurückkehren können. Das gilt natürlich auch – jetzt komme ich auf den Kommentar von Frau Holtkamp – für die B-Symptome, die unter dieser Therapie wirklich bei dem Ansprechen dann sehr, sehr schnell verschwinden. Das geschieht dann in der Regel innerhalb weniger Tage, und das erklärt natürlich auch die positiven Ergebnisse bei der Messung der Lebensqualität.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Borchmann. – Bevor ich in der normalen Reihenfolge Frau Dr. Preukschat vom IQWiG und Herrn Blindzellner das Wort gebe, hat sich noch mal dazu direkt zuvor Frau Professor Mauz-Körholz gemeldet. – Bitte schön, Frau Professor Mauz-Körholz.

Frau Prof. Dr. Mauz-Körholz (GPOH): Ich würde das, was mein Vorredner Herr Professor Borchmann berichtet hat, gerne ebenfalls ergänzen und auch aus pädiatrischer Sicht bestätigen, dass man, ohne das jetzt sozusagen genau gemessen zu haben, sehen kann, dass die Patienten sich da hervorragend fühlen, vor allen Dingen auch im Vergleich – da hat man immer den direkten Vergleich, zum Beispiel einfach in der Tagesklinik, wo die anderen Kinder mit ihren anderen sehr stark chemotherapiebasierten Therapien sind –, dass da ein eklatanter Vorteil auch für die jungen Patienten besteht: Sie verlieren keine Haare – das muss man einfach mal so sagen –, haben eine deutlich bessere Lebensqualität, müssen nicht auf so viel alles nebenbei achten und haben keine Übelkeit. Hinsichtlich der B-Symptomatik – das konnten wir nicht so gut dokumentieren; sie wurde an nur wenigen Patienten innerhalb der KEYNOTE-051-Studie dokumentiert – ist es vielleicht ein bisschen vage, das anhand einer kleinen Patientenzahl zu sagen. Aber insgesamt kann ich das einfach nur unterstreichen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Professor Mauz-Körholz. – Jetzt kommt aber Frau Dr. Preukschat vom IQWiG dran. – Bitte schön, Frau Dr. Preukschat.

Frau Dr. Preukschat: Danke schön. – Ich habe erstens noch eine kurze Nachfrage zu Daten, die uns dann doch noch für die relevante Teilpopulation der Patienten in der Drittlinie fehlen. Das ist zum einen die Frage – Sie haben die Todesfälle vorhin erwähnt –: Wie verteilen sich denn diese 16 und 27 Todesfälle auf die Teilpopulation, die uns hier in der vorliegenden Bewertung interessiert, also die Patienten in der Drittlinie?

Dann vielleicht noch zu den Nebenwirkungen. Daten zu den immunvermittelten UEs für die relevante Teilpopulation haben Sie ja nachgereicht, zu anderen bekannten Nebenwirkungen von Pembrolizumab, zum Beispiel Pneumonitis. Es liegen uns aber für die relevante Teilpopulation keine Daten vor. Da würde ich gerne noch mal nachfragen, woran das liegt.

Ganz kurz vielleicht auch noch eine Anmerkung zu den B-Symptomen und dieser Operationalisierung Rückgangsrate. Das heißt, B-Symptome liegen zumindest in einem Zeitpunkt im weiteren Studienverlauf nicht vor. Das ist für uns, unbenommen der Probleme, die wir in der Dossierbewertung beschrieben haben, nicht das, was wir uns als eine aussagekräftige Analyse wünschen würden. – Danke schön.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Dazu Frau Ullraum vom pharmazeutischen Unternehmer.

Frau Ullraum (MSD): Vielen Dank. – Wir haben in dem Dossier die Ergebnisse für die Gesamtpopulation gezeigt. Wir haben aber auch Subgruppenanalysen nach der Vortherapie durchgeführt, und anhand dieser Ergebnisse kann man zum Beispiel zu relevanten SOC und PT die Ergebnisse für die Drittlinie einsehen. Wie Sie bereits gesagt haben, haben wir für die AEOSI, die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse, also hier die immunvermittelten unerwünschten Ereignisse, die Ergebnisse für die Drittlinie in der Stellungnahme nachgereicht. Das heißt, sie liegen vor. Insgesamt kann man hier sagen: Es sind keine neuen Ereignisse aufgetreten, die nicht im Einklang mit dem bekannten Sicherheitsprofil stehen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Ist damit Ihre Frage beantwortet, Frau Dr. Preukschat?

Frau Dr. Preukschat: Nein, leider nicht wirklich. Wir hätten uns natürlich gewünscht, auch für die relevante Teilpopulation ein komplettes Bild der spezifischen Nebenwirkungen zu haben. Das bekommen wir anscheinend leider nicht. – Aber so weit ist meine Frage beantwortet, danke.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay, vielen Dank. – Dann würde ich Herrn Blindzellner vom GKV-Spitzenverband das Wort erteilen. – Bitte.

Herr Blindzellner: Ich weiß nicht, ob Herr Kaiser direkt dazu etwas sagen wollte; er hatte sich gerade noch gemeldet.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser, ist es direkt dazu? – Gerne, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe doch noch eine Nachfrage an Frau Ullraum zu den Nebenwirkungen und auch zu der Mortalität. Die Frage zur Mortalität haben Sie gar nicht beantwortet: Wie verteilen sich die Mortalitätsdaten auf die Teilpopulationen?

Der andere Punkt ist: Ja, Sie haben Subgruppenauswertungen auch zu den Nebenwirkungen vorgelegt, haben solche Subgruppenanalysen aber nur – das entspricht dann durchaus den Dossiervorlagen, weil Sie primär die Gesamtpopulation herangezogen haben – für bereits statistisch signifikante Ergebnisse auf Ebene der Gesamtpopulation vorgelegt. Damit haben Sie das natürlich nicht vollständig für die interessierende Population. Einfach deswegen ganz konkret die Nachfrage: Wie sind die Ergebnisse in der interessierenden Teilpopulation a) zur Mortalität und b) zur Pneumonitis?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer macht das vom pharmazeutischen Unternehmer? – Bitte schön, Herr Dr. Kaskel, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Kaskel (MSD): Wie ich in einer meiner früheren Ausführungen schon festgestellt habe, ist die Mortalität noch nicht evaluiert. Diese spezifischen Daten können wir hier nicht beibringen. Wir denken aber, dass das IQWiG hier das abgebildet hat, was sichtbar ist, und erwarten hier keine wesentlichen Änderungen. Deswegen ist aus Sicht von MSD dieses Verfahren final beurteilbar, weil alle für die Bewertung relevanten Daten vorliegen.

Wir haben hinsichtlich der Nebenwirkungen in den Analysen zur Drittlinie, die wir dann noch beigebracht haben, keine Unterschiede im Vergleich zur Gesamtpopulation gesehen. Wir haben die AEOSI auch noch einmal extra dahin gehend analysiert. Das ist das, was wir in der Kürze der Zeit beibringen konnten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Hierzu liegt eine Nachfrage von Herrn Kaiser vor. – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich muss da doch noch einmal nachfragen oder nachhaken. Sie beschreiben es jetzt ja aus Sicht von MSD; aus Sicht des IQWiG ist das nicht der Fall.

Ich frage mich, ob Sie keinen Zugriff auf die Daten dieser Studie haben. In dieser Studie sind ja Todesfälle erhoben worden. Jeder einzelne Patient, jede einzelne Patientin kann der Teilpopulation zugeordnet werden. Es muss Ihnen möglich sein, Aussagen zu den Todesfällen in der Teilpopulation zu treffen, unabhängig davon, ob Sie das für diesen Datenschnitt geplant hatten oder nicht. Sie kennen ja die Dossiervorlagen, dass zu dem jeweiligen Datenschnitt alle für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkte auszuwerten sind.

Der zweite Punkt betrifft die Nebenwirkungen. Es hilft nichts, wenn Sie das nur für einen Teil der Endpunkte der Nebenwirkungen auswerten, wenn in der Dossierbewertung beschrieben ist, dass es insgesamt nicht vollständig ist, also Sie diejenigen Dinge auswerten, die aus Ihrer Sicht auszuwerten wären. Damit ist es dann eben nicht vollständig ausgewertet. Vielmehr ist die Frage, wie die Ergebnisse in der relevanten Teilpopulation für die anderen Nebenwirkungen sind, die Sie jetzt im Stellungnahmeverfahren nicht beigebracht haben. Die konkrete Nachfrage gab es eben zur Pneumonitis. Also nochmals die Frage: Wie konkret sind die Daten – die Studie ist ja von Ihnen durchgeführt worden; die Daten müssen Ihnen vorliegen – in der Teilpopulation a) zur Mortalität und b) zur Pneumonitis?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Kaiser. – Dazu Herr Dr. Kaskel.

Herr Dr. Kaskel (MSD): Uns liegen keine Daten zum Gesamtüberleben vor. Diese Daten haben Sie anhand der Todesfallraten analysiert. Wir sind durch das Studienprotokoll und den wissenschaftlichen Prozess gebunden. Wir haben diese Daten nicht parat.

Dies gesagt habend, haben wir ursprünglich in der Beratung den Hinweis bekommen, dass die Daten der Gesamtpopulation für das Anwendungsgebiet relevant sind. Entsprechend haben wir die Analysen gefahren. Wir haben einen Anteil von unter 20 Prozent hinsichtlich der Zweitlinienbehandlung, sodass wir glauben, dass diese Daten für die Gesamtpopulation aussagekräftig sind.

Hinsichtlich der zusätzlich vom IQWiG geforderten Analysen würde mich auch die Einschätzung der Kliniker interessieren, ob wir hier noch weitere Daten benötigen, um die Gesamtstudie beurteilen zu können. Wenn ich das anregen darf, wäre ich Ihnen sehr dankbar.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Kaiser, ist damit Ihre Nachfrage beantwortet?

Herr Dr. Kaiser: Na ja, ich kann nur sagen: Sie ist natürlich beantwortet, allerdings nicht zufriedenstellend. Ich nehme zur Kenntnis, dass wir offensichtlich mehr Möglichkeiten haben, Daten aus dem Studienbericht auszuwerten, als der Hersteller, der auf die Individualdaten theoretisch zugreifen kann. Das kann ich aber auch nur feststellen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Kaiser. – Es gibt eine weitere Nachfrage dazu von Frau Müller. – Bitte schön, Frau Müller von der KBV.

Frau Dr. Müller: Herr Kaiser hat es eben schon adressiert. Ich war auch etwas überrascht, dass Sie sich bei 43 OS-Fällen dazu nicht in der Lage sehen. Sie haben der Auswertung des IQWiG sogar zugestimmt, die sich die Daten selber herausgezogen haben, weil OS für uns in diesem Indikationsgebiet ein relevanter Endpunkt ist, auch wenn die Daten natürlich noch unreif sind, wenn man Folgetherapien de facto mit Cross-over hat usw. Dennoch war ich etwas erstaunt, dass es da nicht möglich ist. Das kann man sogar händisch machen; dazu muss man gar nicht auswerten. Auch wenn das im Studienprotokoll nicht geplant ist, kann es natürlich trotzdem für die Nutzenbewertung relevant sein. Da war ich doch etwas überrascht, muss ich sagen.

Also, es wäre aus unserer Sicht schön, wenn Sie diese Details, die das IQWiG mehrfach nachgefragt hat, eventuell doch nachliefern könnten, auch wenn das nicht so geplant war, weil wir hier in einem anderen Verfahren sind.

Außerdem habe ich noch eine Frage zur Bildung der Teilpopulationen, und zwar an die Fachgesellschaften. Sie haben kritisiert, dass einerseits nach denjenigen Patienten unterschieden wurde, für die BV eine geeignete Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe ist, und denjenigen, für die das nicht der Fall ist. Andererseits haben wir der zVT auch zugestimmt, worin neben Brentuximab Vedotin, das sicherlich einen besonders hohen Stellenwert hat, besonders bei den Erwachsenen, auch andere Optionen genannt sind. Wenn Sie dazu bitte noch mal etwas ausführen könnten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Müller. – Der erste Teil war ja mehr ein Kommentar. Zum zweiten Teil hat sich jetzt Herr Professor Wörmann gemeldet. – Bitte schön, Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe erst einmal noch eine allgemeine Ansage. Grundsätzlich sind wir immer etwas unglücklich mit nachträglichen Subgruppenbildungen, für die Studien nicht gepowert sind; da ist es schwierig. Wir glauben auch grundsätzlich, dass eine Studie, die multizentrisch international für das Hodgkin-Lymphom durchgeführt wird, so durchgeführt wird, dass alle Patienten, die in diesem Falle für Brentuximab Vedotin randomisiert werden konnten, auch dafür geeignet waren. Jetzt nachträglich Subgruppen zu bilden, finde ich persönlich schwierig.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. – Jetzt ist aber Herr Blindzellner von der GKV-SV dran. – Bitte schön, Herr Blindzellner.

Herr Blindzellner: Vielen Dank. – Ich habe noch eine Frage, die sowohl an den pharmazeutischen Unternehmer als auch an die klinischen Sachverständigen bei den Erwachsenen geht. Dies bezieht sich auch ein bisschen auf den Themenkreis Subgruppenanalysen.

Im Bewertungsbericht der Europäischen Arzneimittel-Agentur wird ausgeführt, dass sich bei der Wirksamkeit in beiden Studien – also sowohl in der Studie 204, die die randomisierte war, als auch in der Studie 087 – ein Trend zeigt, der darauf hindeutet, dass die Patientinnen und Patienten, die in europäischen Zentren eingeschlossen wurden, im Gegensatz zu den Patienten, die in nichteuropäischen Studienzentren eingeschlossen waren, von Pembrolizumab eine deutlich geringere Wirksamkeit relativ zu Brentuximab zu erwarten haben. Dieser Effekt zeigt sich sowohl in der randomisierten Studie als auch in der nicht randomisierten Studie 087.

Meine Frage ist, wie Sie sich das erklären – im europäischen Arzneimittelbericht wird insbesondere die Stammzelltransplantation diskutiert; aber auch die Induktionstherapien weichen in europäischen und nicht europäischen Zentren teilweise deutlich voneinander ab – oder ob Sie das für einen Zufallstreffer halten. Meine Frage geht sowohl an die Kliniker als auch an den pU.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Blindzellner. – Wer macht das vom pU? – Frau Ullraum, bitte.

Frau Ullraum (MSD): Danke schön. – Wir haben im Dossier Subgruppenanalysen nach Region durchgeführt, das heißt nach EU versus Ex-EU. Hier sind vereinzelt positive Interaktionstests aufgetreten. Wir sehen hier aber keinerlei Effekte über mehrere Endpunkte hinweg, und wir erklären uns dies aufgrund der Multiplizität. Wir haben hier weit über 300, knapp 400 Subgruppenanalysen durchgeführt. Da ist natürlich auch immer ein Anteil falsch positiver Ergebnisse zu erwarten; aber nichtsdestotrotz gehen wir hier insgesamt nicht von einer Effektmodifikation durch die Region aus.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Professor Wörmann von den Klinikern. – Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich bin jetzt mal etwas laut. – Die internationalen Standards für das Hodgkin-Lymphom sind in den letzten Jahrzehnten in Deutschland generiert worden, und zwar sowohl von der deutschen Studiengruppe – das ist Professor Diehl gewesen – als auch von Professor Schellong und den Pädiatern.

Das Niveau der Versorgung scheint uns ungewöhnlich hoch zu sein, und da dürfen wir Sie jetzt auch mal loben. Vieles, was wir in den letzten Jahren auch in der Modifikation gemacht haben, also die, die nicht gut ansprechen, frühzeitig zu identifizieren, sie mittels PET-Untersuchungen intensiver zu behandeln, und die, die gut laufen, nicht so intensiv zu behandeln, um die Toxizität zu vermindern, ist in Deutschland enorm gut gelungen. Mit aller Vorsicht gesagt, glaube ich, dass das Niveau der Behandlung eher höher liegt als in anderen Ländern. Anders gesagt, ist es das, was Frau Professor Mauz-Körholz, glaube ich, eben auch vorsichtig höflich schon angedeutet hat: Die in Deutschland rezidivierenden Hodgkin-Lymphom-Patienten sind die wirklich schwierigen Patienten. Das ist eine besondere Selektion, und das hat mit dem Gesamtniveau der Versorgung zu tun.

Jetzt schieße ich mir selbst ins Bein, weil ich eben gesagt habe, dass Subgruppenanalysen nicht so hilfreich sind. Aber wenn man sich ein bisschen aus dem Fenster lehnt, dann könnte man, glaube ich, solche Punkte in der Richtung interpretieren. Aber weiter möchte ich jetzt auch nicht philosophieren.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. – Jetzt ist Frau Dr. Preukschat vom IQWiG dazu dran.

Frau Dr. Preukschat: Ich hatte vorhin den Eindruck, dass bezüglich der Äußerung von Herrn Wörmann ein Missverständnis bestand, das ich gerne noch ausräumen würde. Bei der Ableitung des Zusatznutzens haben wir die Patienten aufgeteilt nach für Brentuximab geeigneten und nicht für Brentuximab geeigneten Patienten. Das haben wir gemacht, weil das Anwendungsgebiet gemäß Zulassung die Drittlinie umfasst, also Patienten nach auto-SZT oder Patienten, die nach zwei Vortherapien nicht für eine auto-SZT geeignet sind. Hier gibt es eben andere Therapieoptionen neben Brentuximab. Deshalb haben wir bei der Ableitung des Zusatznutzens diese Teilpopulationen gebildet und dafür dann die vom pU vorgelegten Daten der für Brentuximab geeigneten Patienten herangezogen, weil wir nur für diese Therapieoption Daten haben. Das heißt, das ist hier keine Diskussion über Subgruppenanalysen innerhalb einer Studie, sondern es geht einfach darum, dass das Anwendungsgebiet gemäß Zulassung, über das wir heute reden, eben ein breiteres ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Dr. Preukschat. – Dazu Herr Dr. Kaskel vom pharmazeutischen Unternehmer. – Bitte schön, Herr Kaskel.

Herr Dr. Kaskel (MSD): Ich möchte noch einmal darauf hinweisen, dass BV das einzige im Anwendungsgebiet spezifisch zugelassene und evidenzbasiert empfohlene Präparat ist und dass jegliche andere zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie die direkte Vergleichbarkeit sehr infrage gestellt hätte, und auch die Ergebnisse wären nicht so anerkannt

worden. Wir sehen daher diese nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens für alle Patienten im Anwendungsgebiet.

Ich möchte auch nochmals betonen, dass für die vorbehandelten Patienten in der Studie KEYNOTE 204 angenommen werden kann, dass zum Zeitpunkt der Studie tatsächlich Brentuximab Vedotin eine nachvollziehbare Umsetzung der zVT im Sinne einer Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Kaskel. – Darf ich fragen: Gibt es weitere Wortmeldungen? – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Herr Kaskel, ich habe dazu eine Nachfrage. Das ist aus unserer Sicht zunächst einmal unbestritten. So ist ja auch unsere Bewertung, dass wir denken, dass die Studie tatsächlich bei denjenigen durchgeführt worden ist, für die Brentuximab Vedotin die geeignete Therapieoption war. Das ist, glaube ich, gar kein Diskussionsgegenstand.

Wenn Sie allerdings sagen, es sei nur Brentuximab Vedotin, was hier infrage komme, dann stimmt das nicht mit Ihrer Festlegung bzw. dem Befolgen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA überein; denn der G-BA hat hier mehrere Therapieoptionen beschrieben, die abhängig von der konkreten Situation der Patientin und des Patienten nach ärztlicher Maßgabe eingesetzt werden sollten. Das, was Sie gerade beschrieben haben, würde eigentlich zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie Brentuximab Vedotin führen, weil es in dieser Situation der Drittlinientherapie keine anderen Patienten als nur solche gäbe, für die Brentuximab Vedotin infrage kommt.

Deshalb noch einmal meine konkrete Nachfrage: Gibt es solche Patienten nicht, oder sind sie in diese Studie nicht eingeschlossen worden, was ja völlig nachvollziehbar ist, weil Sie als Vergleichstherapie Brentuximab Vedotin eingesetzt haben? Die Folgefrage dazu ist: Wenn es die Patientinnen und Patienten gibt, nach welchen Kriterien lassen sie sich möglicherweise identifizieren? Wie ist vielleicht auch die Patientenzahl in dieser Therapiesituation? Für wie viele kommt dann Brentuximab Vedotin infrage respektive ist es die geeignete Therapie? Und für wie viele Patienten ist das wichtig, ist es die primär angewandte Therapie?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Kaiser. – Dazu nochmals Herr Dr. Kaskel.

Herr Dr. Kaskel (MSD): Wenn wir uns das Label von Brentuximab Vedotin anschauen, sehen wir, dass dieses Präparat auch zur sogenannten Rechallenge zugelassen ist. Darin ist eine konkrete Dosierungsempfehlung enthalten. Die Kliniker haben vorhin auch schon erwähnt, dass es durchaus mehrfach angewendet werden kann. Ich kann diese Frage aus unserer Sicht so beantworten, dass wir den Vergleichsarm über Brentuximab Vedotin operationalisiert haben und sicher sind, dass wir hier die beste Therapie für die betroffenen Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm gewählt haben.

Hinsichtlich der anderen Fragen würde ich gerne an die Kliniker verweisen, die ja auch selber bei Studien teilnehmen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Dazu direkt nochmals Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich wollte, da die Kliniker jetzt ohnehin dazu etwas sagen, auch noch einmal präzisieren. Herr Kaiser hat eben die Frage gestellt. Das Anwendungsgebiet ist ja relativ weit; entsprechend wurde auch die zVT festgelegt. Daran, dass Brentuximab Vedotin eine relevante Option ist, besteht meines Erachtens kein Zweifel, auch nicht vonseiten des IQWiG, und dass hier auch nur Brentuximab-Vedotin-spezifisch zugelassen ist, ist auch nicht infrage gestellt worden. Aber das zugelassene Anwendungsgebiet sind Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche ab drei Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem Hodgkin-Lymphom nach auto-SZT oder nach mindestens zwei Therapien, wenn eine solche nicht infrage kommt.

Meine Frage bezüglich des Anwendungsgebietes – Herr Kaiser hat es eben für die Erwachsenen gefragt – hätte ich gern auch für die Kinder beantwortet. Ein wie hoher Anteil der Kinder wird nach Ihrer klinischen Erfahrung ungefähr, grob geschätzt – ich weiß, Sie haben

dazu wahrscheinlich keine Zahlen – in dieser zugelassenen Population in der Praxis mit Brentuximab Vedotin behandelt? Ich frage danach, weil wir vorhin auch schon das Thema des Stellenwerts von Brentuximab Vedotin bei Kindern hatten: Wie viele sind es in der kindlichen Population, wie gesagt, nach Versagen einer auto-SZT oder wenn eine solche nicht infrage kommt? Das ist ja wirklich das genaue Anwendungsgebiet.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer von den Klinikern beantwortet diese Frage? Vielleicht zunächst Frau Mauz-Körholz für die Kinder.

Frau Prof. Dr. Mauz-Körholz (GPOH): Ich kann das im Prinzip direkt beantworten. Wir würden kein Kind zu diesem Zeitpunkt mit Brentuximab Vedotin allein behandeln. Davon ist ja diese Dauertherapie, die Maintenance-Therapie nach autologer Transplantation, ausgenommen; aber da darf ja kein Rezidiv stattgefunden haben und kein Nichtansprechen. Aber in der exakt erfragten Situation wäre das keine Indikation für Kinder.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Und für die Erwachsenen? Wer macht das? – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich weiß nicht, ob Herr Borchmann das machen möchte. Ich glaube, der kritische Punkt ist der, den Herr Borchmann vorhin schon angedeutet hat. Unser Problem ist, dass ein Teil der Patienten mit Vincristin vorbehandelt worden ist und damit schon mit einer Polyneuropathie kommt. Das betrifft vor allem die älteren, bei denen – leider gerade bei den über 60-, 65-Jährigen – die Polyneuropathie oft nicht mehr reversibel ist. Das wäre für uns ein Ausschlussgrund. Zahlen habe ich nicht. – Herr Borchmann, Sie haben wahrscheinlich welche im Kopf.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Borchmann, haben Sie Zahlen? – Sie schütteln mit dem Kopf; also liegen auch keine Zahlen dazu vor.

Herr Prof. Dr. Borchmann (GHSG): Nein, mir liegen keine Zahlen dazu vor. Ich glaube, es ist wirklich wichtig, wie Professor Wörmann es gerade gesagt hat, wenn man sich dem nähern möchte, dass man hierbei zwischen den jüngeren und den älteren Patienten unterscheidet, natürlich weil die älteren in der Regel gar keine Hochdosistherapie bekommen haben.

Wir haben bei den jüngeren Patienten – das ist auch schon ein paarmal angedeutet worden – speziell in Deutschland die Situation, dass wir unter den Hochrisikopatienten in der Drittlinie diejenigen selektionieren, die schon alles bekommen haben, sodass für diese Patienten auch gilt, dass sie häufig in der Zweitlinie in der Erhaltung nach der Hochdosistherapie schon Pembrolizumab bekommen haben. Wenn sie daraufhin mit der Erkrankung durchbrechen, dann wäre Brentuximab natürlich keine vernünftige Option. Aber das zu quantifizieren ist nicht möglich; das tut mir leid.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. Vielen Dank, Herr Professor Borchmann. – Gibt es weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit geben, die jetzt über 75 Minuten durchgeführte Diskussion noch einmal zu kommentieren. Wer macht das von Ihnen? – Frau Rettelbach, bitte schön, Sie haben das Wort.

Frau Rettelbach (MSD): Vielen Dank. – Wir bedanken uns für die interessante Diskussion. Ich möchte jetzt zum Abschluss noch einmal drei Dinge betonen.

Erstens zu dem ganzen Themenkomplex zweckmäßige Vergleichstherapie. Wie Herr Kaskel vor Kurzem noch einmal erläutert hat, ist im Anwendungsgebiet Brentuximab Vedotin das einzig spezifisch zugelassene evidenzbasierte Arzneimittel. Wir haben uns gegen den stärksten Komparator verglichen, der für alle Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet aus unserer Sicht eine nachvollziehbare Umsetzung der zVT im Sinne einer individuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt und ja auch im Gespräch mit dem G-BA vorgegeben wurde.

Der zweite große Themenkomplex drehte sich um den Evidenztransfer. Gott sei Dank ist es so, dass wir nur über wenige Kinder reden, die so schwer erkranken. Wohl wissend, dass es schwierig ist, genügend Patienten in eine solche Studie einzuschließen, haben wir uns der

Verantwortung gestellt und eine klinische Studie bei Kindern durchgeführt. Frau Professor Mauz-Körholz hat am Anfang gesagt, die Biologie und Ätiologie des Tumors ist gleich, der Wirkmechanismus von Pembrolizumab ist sowohl bei den Kindern als auch bei den Erwachsenen identisch, sodass das Vorgehen der EMA zeigt: Die Evidenz für erwachsene Patienten ist auf pädiatrische Patienten übertragbar und stellt die beste Evidenz für dieses Anwendungsgebiet dar. Das führt eben erstmals zu einer Zulassung einer Immuntherapie bei Kindern unter zwölf Jahren; darauf sind wir stolz.

Der dritte Punkt ist das Thema Daten. Die Daten wurden vollständig nach den Vorgaben für ein Dossier und transparent vorgelegt und lassen eine finale Bewertung des Zusatznutzens in beiden Anwendungsgebieten zu. Man kann, glaube ich, mit Fug und Recht sagen, dass Pembrolizumab sowohl für die erwachsenen als auch für die pädiatrischen Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom in der Drittlinie eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens darstellt. Ich möchte ganz kurz noch die gerade angesprochene Polyneuropathien erwähnen, wo es hier deutliche Vorteile gibt. Dem hat das IQWiG zumindest hinsichtlich der erwachsenen Patienten ebenfalls Rechnung getragen und einen Zusatznutzen ausgesprochen. Wir sehen diesen auch für die pädiatrischen Patienten. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Rettelbach, für diese Stellungnahmen. Sie können sicher sein, dass dies alles jetzt in die Bewertung einfließt.

Ich möchte mich noch einmal ganz herzlich insbesondere bei den Klinikern bedanken, dass sie uns zur Verfügung gestanden haben, und beende damit diese Anhörung. Ich wünsche Ihnen allen noch einen schönen Tag. Die Sitzung ist für diesen Tagesordnungspunkt geschlossen. – Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 11:17 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemeinsamer Bundesausschuss

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2021-B-070-z Pembrolizumab

Stand: April 2021

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

Pembrolizumab **[rezidiviertes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom]**	
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 Übersicht „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 AWG in Betracht kommende nicht medikamentöse Behandlungen: - operative Resektion - Strahlentherapie - allogene und autologe Stammzelltransplantation
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Brentuximab vedotin – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V, Beschluss vom 16.05.2013 Brentuximab vedotin – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V, Beschluss vom 19.01.2017 Nivolumab – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V, Beschluss vom 15.06.2017 Pembrolizumab – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V, Beschluss vom 17.11.2017 Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen, Beschluss vom 20.12.2012 Qualitätssicherungsmaßnahmen der Positronenemissionstomographie bei Patientinnen und Patienten mit Hodgkin-Lymphomen und aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen, Beschluss vom 17.05.2018
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff **ATC-Code** **Handelsname**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab L01XC18 KEYTRUDA®	**Anwendungsgebiet nach Positive Opinion:** KEYTRUDA® als Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit 3 Jahren und älter mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom, bei denen eine autologe Stammzelltransplantation versagt hat oder nach mindestens 2 früheren Therapien, wenn eine autologe Stammzelltransplantation keine Behandlungsoption darstellt.
Brentuximab vedotin L01XC12 Adcetris®	• Bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL): 1. Nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) oder 2. Nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine autologe Stammzelltransplantation oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt. • ADCETRIS® wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CD30+ HL mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT)
Doxorubicin-hydrochlorid 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

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Prednison H02AB07 Prednison acis®	- Morbus Hodgkin
Cyclophosphamid L01AA01 Cyclophosphamid Trockensubstanz Baxter Onkology®	- Remissionsinduktion bei Morbus Hodgkin
Dacarbazin L01AX04 Dacarbazin Lipomed®	- Fortgeschrittener Morbus Hodgkin
Prednisolon H02AB06 Prednisolon acis®	- Morbus Hodgkin
Vindesinsulfat L01CA03 Eldisine®	- Kombinationschemotherapie: Morbus Hodgkin nach Versagen der Standardtherapie (nicht vollständiges Ansprechen auf die Therapie bzw. Wiederauftreten der Erkrankung
Etoposidphosphat L01CB01 Etopophos®	- Reinduktionstherapie bei Morbus Hodgkin nach Versagen von Standardtherapien (nicht vollständiges Ansprechen auf bzw. Wiederauftreten nach Standardtherapien)
Ifosfamid L01AA06 Holoxan®	**Morbus Hodgkin** - Zur Behandlung von Patienten mit primär progredienten Verläufen und Frührezidiven des Morbus Hodgkin (Dauer der kompletten Remission kürzer als ein Jahr) nach Versagen der chemotherapeutischen bzw. radiochemotherapeutischen Primärtherapie – im Rahmen anerkannter Kombinations-Chemotherapie-Regime, wie z. B. dem MINE Protokoll.
Procarbazin-hydrochlorid 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 bis18 Jahren mit anderen Zytostatika in einem geeigneten Protokoll eingesetzt.
Vinblastinsulfat	- Morbus Hodgkin

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
L01CA01 Vinblastinsulfat Teva®	
Nivolumab L01XC17 OPDIVO®	- OPDIVO® ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin indiziert.
Pembrolizumab L01XC18 KEYTRUDA®	KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (HL) bei Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 2
1 Indikation 4
2 Systematische Recherche 4
3 Ergebnisse 5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte 5
3.2 Cochrane Reviews 9
3.3 Systematische Reviews 11
3.4 Leitlinien 17
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie 41
Referenzen 43

Abkürzungsverzeichnis

AEs	adverse events
ASCT	autologe Stammzelltransplantation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BCNU	carmustine
BEAM	BCNU + etoposide + cytarabine + melphalan
BV	Brentuximab vedotin
CEPP	cyclophosphamide + etoposide + procarbazine + prednisone
cHL	Classical Hodgkin Lymphoma
ChlVPP	chlorambucil + vinblastine + procarbazine + prednisone
COPP	cyclophosphamide + vincristine + procarbazine + prednisone
CR	Complete response
CT	Computertomographie
DHAP	dexamethasone + cytarabine + cisplatin
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GDP	gemcitabine + dexamethasone + cisplatin
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GVHD	graft-versus-host-disease
HDCT/ASCT	high dose chemotherapy/autologe Stammzelltransplantation
HR	Hazard Ratio
IFRT	involved field radiation therapy
IGEV	Ifosfamid, Gemcitabin, Prednisolon, Vinorelbin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
ORR	Overall response rate
OS	Overall Survival
PET	Positronenemissionstomographie
PFS	Progression-free survival

PR	partial response
QoL	Quality of life
RR	Relatives Risiko
SD	stable disease
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SZT	Stammzelltransplantation
TBI	total body irradiation
TRIP	Turn Research into Practice Database
TRM	Treatment-related mortality
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Indikation der Synopse: zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären Hodgkin-Lymphoms bei Erwachsenen und Kindern.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Hodgkin-Lymphom* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 11.03.2021 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 671 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 14 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2013 [6].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Mai 2013 - Brentuximab Vedotin.

Anwendungsgebiet

Adcetris® wird angewendet bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom:

1. ach einer autologen Stammzelltransplantation oder
2. nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine autologe Stammzelltransplantation oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt.

(…)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Brentuximabvedotin ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

a) Behandlung rezidivierter/refraktärer CD30+ Hodgkin-Lymphome nach einer autologen Stammzelltransplantation: nicht quantifizierbar

G-BA, 2017 [8].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. Januar 2017 - Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach autologer Stammzelltransplantation).

Anwendungsgebiet

„ADCETRIS® wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CD30+ HL mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer ASCT (siehe Abschnitt 5.1).“

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Brentuximab Vedotin ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Nicht quantifizierbar

G-BA, 2017 [7].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. November 2017 - Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Hodgin-Lymphom).

Anwendungsgebiet

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2017 [5].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Juni 2017 - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom).

Anwendungsgebiet

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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2020 [4].

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung): in der Fassung vom 21. März 2006; veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 (S. 4 466); in Kraft getreten am 1. April 2006; geändert am 20. November 2020; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 19.02.2021 B6); in Kraft getreten am 20. Februar 2021

Fazit

Anlage I Methoden, die für die Versorgung mit Krankenhausbehandlung erforderlich sind

- 4 Stammzelltransplantation

  4.3 Allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen

---

G-BA, 2015 [3].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung eines Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) bei malignen Lymphomen (Interim-Staging) vom 19. Februar 2015.

Fazit

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. Februar 2015 beschlossen, den Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Positronenemissionstomographie bei Patientinnen und Patienten mit Hodgkin-Lymphomen und aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen zum Interim-Staging nach zwei bis vier Zyklen Chemotherapie/Chemoimmuntherapie zur Entscheidung über die Fortführung der Chemotherapie/Chemoimmuntherapie vom 21. Oktober 2010 (BAnz. S. 4506), wie folgt zu ändern:

- I. In der Bezeichnung des Beschlusses und in § 1 Absatz 1 Satz 1, § 2 sowie in Anlage II wird die Angabe „zwei bis vier Zyklen Chemotherapie/Chemoimmuntherapie zur Entscheidung über die Fortführung der Chemotherapie/Chemoimmuntherapie“ ersetzt durch die Angabe „bereits erfolgter Chemotherapie zur Entscheidung über die Fortführung der Therapie“.
- II. § 1 wird wie folgt geändert: (1) In Absatz 1 wird Satz 2 wie folgt neu gefasst:

  „Der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 SGB V setzt seine Beschlussfassung zur Bewertung der Positronenemissionstomographie zum Interim-Staging wie folgt aus:
  - bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen nach zwei bis vier Zyklen Chemotherapie/Chemoimmuntherapie zur Entscheidung über die Fortführung der Chemotherapie/Chemoimmuntherapie bis zum 31. Dezember 2017,

- bei Hodgkin-Lymphomen im intermediären und fortgeschrittenen Stadium nach zwei bis vier Zyklen Chemotherapie zur Entscheidung über die Fortführung der Therapie bis zum 31. Dezember 2021,
- bei Hodgkin-Lymphomen im frühen Stadium nach zwei bis vier Zyklen Chemotherapie zur Entscheidung über die Fortführung der Therapie bis zum 31. Dezember 2023.“ (2) In Absatz 2 wird die Angabe „gemäß Kapitel 2 § 14 Absatz 4 Spiegelstrich 2 Satz 2 VerfO“ gestrichen.

- III. § 5 wird wie folgt neu gefasst:
  „Dieser Beschluss zur Positronenemissionstomographie zum Interim-Staging tritt am Tag nach seiner Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft und tritt wie folgt außer Kraft:
  - bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen nach zwei bis vier Zyklen Chemotherapie/Chemoimmuntherapie zur Entscheidung über die Fortführung der Chemotherapie/Chemoimmuntherapie mit Ablauf des 31. Dezember 2017,
  - bei Hodgkin-Lymphomen im intermediären und fortgeschrittenen Stadium nach zwei bis vier Zyklen Chemotherapie zur Entscheidung über die Fortführung der Therapie mit Ablauf des 31. Dezember 2021,
  - bei Hodgkin-Lymphomen im frühen Stadium nach zwei bis vier Zyklen Chemotherapie zur Entscheidung über die Fortführung der Therapie mit Ablauf des 31. Dezember 2023.“
- IV. In Anlage I Nummer B 1 Absatz 2 wird Satz 1 und in Anlage II Nummer B 1.2 wird der Satz im 1. Spiegelstrich wie folgt neu gefasst:
- „Die Indikationsstellung setzt voraus, dass es sich um Patientinnen oder Patienten mit Hodgkin-Lymphomen oder mit aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen zum Interimstaging nach bereits erfolgter Chemotherapie zur Entscheidung über die Fortführung der Therapie handelt.“
- V. In § 1 Absatz 1 Satz 1, § 2 und in Anlage II wird die Angabe „Hodgkin-Lymphom“ ersetzt durch die Angabe „Hodgkin-Lymphomen“.
- VI. Die Änderungen der Regelung treten am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

3.2 Cochrane Reviews

Goldkuhle M et al., 2018 [10].

Nivolumab for adults with Hodgkin's lymphoma.

Fragestellung

To assess the benefits and harms of nivolumab in adults with HL (irrespective of stage of disease).

Methodik

Population:

- We included studies that evaluated adults of 18 years or more with a confirmed diagnosis of HL, with no gender or ethnicity restrictions. We considered people with all subtypes and stages of HL, undergoing first-line treatment, or having relapsed, or being refractory to previous treatment attempts (..)

Intervention:

- nivolumab (with or without other drugs)

Komparator:

- control treatment (siehe Ergebnisse)

Endpunkte:

- Primary outcomes: Overall survival (OS), Quality of life (QoL)
- Secondary outcomes: Progression-free survival (PFS), Response rate, Treatment-related mortality (TRM), Overall rate of grade 3 and grade 4 adverse events (AEs), including potential relationship between intervention and adverse reactions, Overall rate of serious adverse events (SAEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, International Pharmaceutical Abstracts, conference proceedings and six study registries from January 2000 to May 2018.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3 trials without a control group, with 283 participants.
- In addition, we identified 14 ongoing trials evaluating nivolumab, of which two are randomised.

Charakteristika der Population:

- All of the participants were in relapsed stage, most of them were heavily pretreated and had received at least two previous treatments, most of them had also undergone ASCT

Qualität der Studien:

- Risk of bias of the three included studies was moderate to high.

Studienergebnisse:

- Two studies with 260 participants evaluated OS.
  - After six months, OS was 100% in one study and median OS (the timepoint when only 50% of participants were alive) was not reached in the other trial after a median follow-up of 18 months (interquartile range (IQR) 15 to 22 months) (very low certainty evidence, due to observational trial design, heterogenous patient population in terms of pretreatments and various follow-up times (downgrading by 1 point)).
- In one study, one out of three cohorts reported quality of life. It was unclear whether there was an effect on quality of life as only a subset of participants filled out the follow-up questionnaire (very low certainty evidence).
- Three trials (283 participants) evaluated progression-free survival (PFS) (very low certainty evidence). Six-month PFS ranged between 60% and 86%, and median PFS ranged between 12 and 18 months.
- All three trials (283 participants) reported complete response rates, ranging from 12% to 29%, depending on inclusion criteria and participants' previous treatments (very low certainty evidence).
- One trial (243 participants) reported drug-related grade 3 or 4 adverse events (AEs) only after a median follow-up of 18 months (IQR 15 to 22 months); these were fatigue (23%), diarrhoea (15%), infusion reactions (14%) and rash (12%). The other two trials (40 participants) reported 23% to 52% grade 3 or 4 AEs after six months' follow-up (very low certainty evidence). Only one trial (243 participants) reported drug-related serious AEs; 2% of participants developed infusion reactions and 1% pneumonitis (very low certainty evidence).
- None of the studies reported treatment-related mortality

Anmerkung/Fazit der Autoren

To date, data on OS, quality of life, PFS, response rate, or short- and long-term AEs are available from small uncontrolled trials only. The three trials included heavily pretreated participants, which had previously undergone regimens of BV or ASCT. For these participants, median OS was not reached after follow-up times of at least 16 months (more than 50% of participants with a limited life expectancy were alive at this time point). Only one cohort out of three only reported quality of life, with limited follow-up data so that meaningful conclusions were not possible. Serious adverse events occurred rarely. Currently, data are too sparse to make a clear statement on nivolumab for people with relapsed or refractory HL except for heavily pretreated people, which had previously undergone regimens of BV or ASCT. When interpreting these results, it is important to consider that proper RCTs should confirm these findings.

As there are 14 ongoing trials evaluating nivolumab, of which two are RCTs, it is possible that an update of this review will be published in the near future and that this update will show different results to those reported here.

3.3 Systematische Reviews

Amraee A et al., 2019 [2].

Efficacy of nivolumab as checkpoint inhibitor drug on survival rate of patients with relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: a meta-analysis of prospective clinical study

Fragestellung

to investigate the effects of nivolumab on the survival rate of patients with Hodgkin's lymphoma cancer.

Methodik

Population:

- People with Hodgkin cancer

Intervention:

- Nivolumab as checkpoint inhibitor injected to patients with Hodgkin cancer

Komparator:

- No comparators for nivolumab with other drugs were evaluated

Endpunkte:

- Survival rate of nivolumab

Recherche/Suchzeitraum:

- Databases were found in International Medical Sciences, Web of Science, Medline, Scopus, Index Copernicus, PubMed, DOAJ, Google Scholar, EBSCO-CINAHL, and Persian databases from December 2017 to September 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 studies / 560 individuals

Qualität der Studien:

- Among the articles, the risk of bias was mostly unknown

Studienergebnisse:

- Pooled data revealed that the overall objective response rate was 68% (CI 64.1% to 72.1%; heterogeneity; I2 = 40.19%; p = 0.123) with partial remission (52%; CI 46.5% to 57.6%; heterogeneity; I2 = 28.36%; p = 0.212).
- In the pooled analysis, complete remission was 16.8 (CI 11.1% to 26.4%).
- Pooled data of six studies showed that stable disease was averaged to 19% (CI 16% to 23%; heterogeneity; I2 = 30%; p = 0.209; fixed-effect model).

Anmerkung/Fazit der Autoren

The results of this systematic review and meta-analysis revealed that nivolumab increases the survival rate of patients with relapsed and refractory cHL and its various histopathologic subtypes. Nivolumab helps to respond more effectively to long-term treatment. It has also controlled and recurrent complications in patients with relapsed/refractory cHL. This study provides enough information for oncologists to control Hodgkin cancer with combination of nivolumab and other treatments. It is suggested that in the next 2 years, another meta-analysis can be performed when more related studies are published.

Kommentare zum Review

- only cohort studies /retrospective studies
- Additionally, in some of these studies, a number of patients have died due to illness (death due to GVHD or disease progression)

Zhang X et al., 2019 [13].

Safety and efficacy in relapsed or refractory classic Hodgkin's lymphoma treated with PD-1 inhibitors: a meta-analysis of 9 prospective clinical trials.

Fragestellung

to investigate the safety and effectiveness of PD-1 inhibitors in cHL patients and overcome the limitations of individual studies, such as small sample size and lack of statistical power.

Methodik

Population:

- cHL with all subtypes and stages of HL, undergoing first-line treatment, had relapsed or refractory, without restrictions

Intervention/Komparator

- nivolumab, pembrolizumab, and sintilimab (IBI308) in treating relapsed or refractory cHL

Endpunkte:

- response (pooled response [ORR], CR, partial response [PR], and stable disease), overall survival (OS), and PFS rates and adverse events (AEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, China National Knowledge Infrastructure, Wanfang, Chinese Biological Medical Literature, and Abstracts of Conference proceedings of annual meetings (American Society of Clinical Oncology, American Society of Hematology European, and Hematology Association) without any language restrictions to limit the language bias (up to January 2019)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration’s risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 9 studies were considered eligible and included in the meta-analysis
- All studies were single-arm-designed clinical trials. A total of 731 patients were included in the meta-analysis, in which 282 patients received nivolumab, 241 patients received pembrolizumab, 72 patients received nivolumab + brentuximab vedotin, 31 patients received nivolumab+ ipilimumab, and 92 patients received sintilimab (IBI308)

Charakteristika der Population:

Study	Clinical trial	Design	No.	Median age (y, range)	Follow-up time (mo)	Prior treatments (no.)	Drugs	ORR/CR/PR/SD/ PFS/OS (%)	All-/ ≥3 AEs (%)
Herrera et al. [28]	NCT02572167	Nonrandomised, open-label, multicenter, single-arm, phase 1/2	62	36 (18–69)	7.8	No BV + ASCT (62)	Nivolumab + BV	82/61/21/8/NA/ NA	98/31
Ansell et al. [29]	NCT01592370 (Cohort 1)	Dose escalation and expansion cohorts, phase 1	23	35 (20–54)	10	Prior BV + ASCT (15); Prior BV (3); No BV + ASCT (5);	Nivolumab	All-87/17/70/13/ 86(6-mo)/91(1-y) Prior BV + ASCT-87/7/80/13/86/NA Prior BV-100/NA/ 100/NA/NA/NA No BV + ASCT-80/60/20/20/80/ NA	96/52
Ansell et al. [30]	NCT01592370 (Cohort 2)		31	35 (20–54)	11.4	Prior ASCT (31)	Nivolumab + IPI	74/19/55/10/NA/ NA	NA/ NA
Armand et al. [31]	NCT02181738 (Cohort A)	Multicentre, noncomparative, multicohort, single-arm, open-label, phase 2	63	33 (18–65)	18	No BV + ASCT (63)	Nivolumab	65/29/37/24/PFS: 77(6-mo); 55(1-y)/ OS:99(6-mo); 95(1-y)	75/11
	NCT02181738 (Cohort B)	80	37	(18–72)		Prior BV + ASCT (80)	68/13/55/21/ 77(6-mo)/OS: 93(1-y)	91/30	
	NCT02181738 (Cohort C)	100	32	(19–69)		Prior BV + ASCT (100)	73/12/61/15/ PFS:77(6-mo)/ OS:94(6-mo); 90(1-y)	68/19	
Diefenbach et al. [32]	NCT01896999	Multicohort, phase 1	8	46 (25–53)	NA	Prior ASCT/BV (8)	Nivolumab + BV	100/62/23/NA/ NA/NA	NA/ NA
Armand et al. [33]	NCT01953692	Multicohort, open-label, single-arm, phase 1b	31	32 (20–67)	17	Prior BV + ASCT (31)	Pembrolizumab	65/16/48/23/69(1-y)/87(1-y)	97/16
Chen et al. [34]	NCT02453594 (Cohort 1)	Multicenter, single-arm, phase 2	69	34 (19–64)	10.1	Prior BV + ASCT (69)	Pembrolizumab	74/22/52/16/72(6-mo)/99.5(6-mo)	29/ NA
	NCT02453594 (Cohort 2)		81	40 (20–76)		Prior BV (81)		64/25/40/12/72(6-mo)/99.5(6-mo)	
	NCT02453594 (Cohort 3)		60	32 (18–73)		Prior ASCT (60)		70/20/50/17/72(6-mo)/99.5(6-mo)	
Maruyama et al. [35]	JapicCTI-142755	Nonrandomised, open-label, multicentre phase 2	17	63 (29–83)	9.8	Prior BV (17)	Nivolumab	a: 81/25/56/6/ 60(6-mo)/100(6-mo) b: 63/19/44/19/ 60(6-mo)/100(6-mo)	100/ 25
Shi et al. [36]	NCT03114683	Single-arm, open-label, multicenter, phase 2	92	33 (28–43)	10.5	Prior ASCT/BV (92)	Sintilimab	80.4/34/47/17/ 77.6(6-mo)/NA	93/18

Notes: a: centrally assessed; b: investigator assessed; BV: brentuximab vedotin; ASCT: autologous stem-cell transplantation; IPI: ipilimumab.

Qualität der Studien:

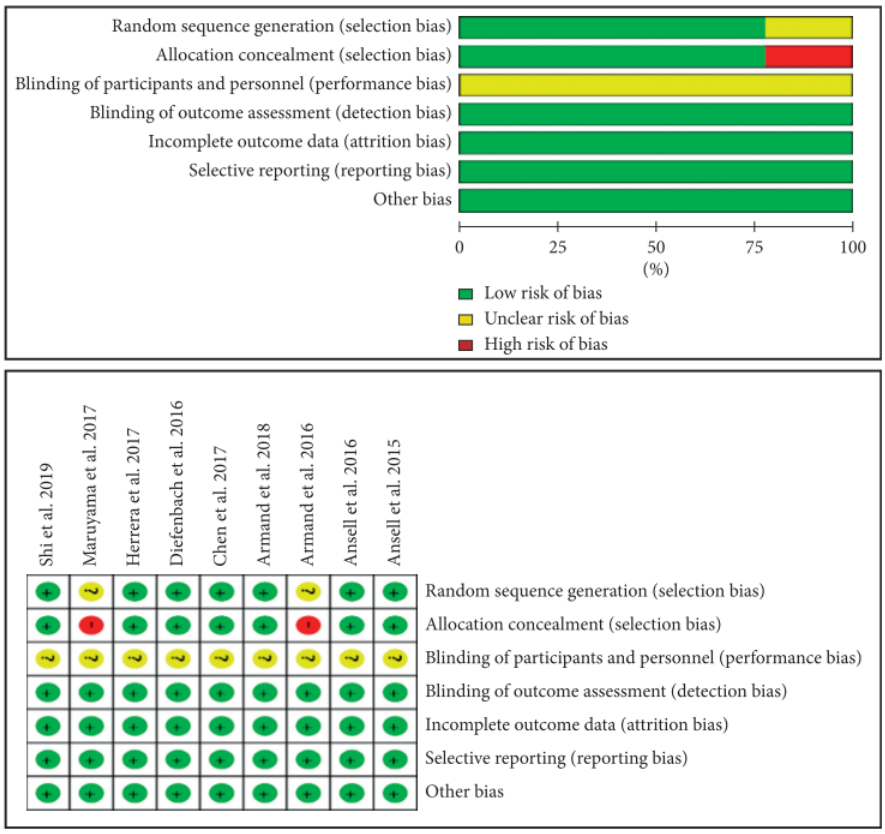


FIGURE 5: Risk of bias graph and risk of bias summary. Blinding of participants and personnel was not evaluated because all included studies are single-arm-designed trials.

Studienergebnisse:

- The pooled risks of all grade and grade ≥3 adverse events (AEs) were 0.86 (95% CI: 0.66–0.98) and 0.21 (95% CI: 0.17–0.24), respectively.
- The pooled response, complete response, partial response, and stable disease rates were 0.74 (95% CI: 0.70–0.79), 0.24 (95% CI: 0.18–0.34), 0.48 (95% CI: 0.41–0.55), and 0.15 (95% CI: 0.12–0.17), respectively.
- The pooled 6-month progression-free survival and 1-year overall survival rates were 0.76 (95% CI: 0.72–0.79) and 0.93 (95% CI: 0.90–0.96), correspondingly.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our meta-analysis suggested that antiPD1 mAbs improved the outcomes of ORR, CR, PR, SD, OS, and PFS rates with tolerable AEs in cHL. Evidence ofl CIs for patients with cHL was insufficient. Well-designed randomized controlled trials or at least nonrandomized trials with a control group should be conducted to confirm the findings of this meta-analysis.

Kommentare zum Review

- the prospectively planned, nonrandomized, and uncontrolled trials exhibited a high risk of bias

- intervention time and cycles of patients receiving anti-PD-1 inhibitors, inhibitors, and previous treatments of patients were different among eligible studies

---

Zhou H et al., 2019 [14].

Safety and efficacy of anti-PD-1 monoclonal antibodies in patients with relapsed or refractory lymphoma: a meta-analysis of prospective clinic trails.

Fragestellung

To evaluate the safety and efficacy of nivolumab/pembrolizumab.

Methodik

Population:

- patients with relapsed or refractory lymphoma

Intervention:

- nivolumab/pembrolizumab

Komparator:

- k.A.

Endpunkte:

- Any grade and grade ≥3 adverse events (AEs), Overall response rate (ORR), 6-month progression-free survival (PFS) and 6-month overall survival (OS)

Recherche/Suchzeitraum:

- PUBMED, EMBASE, and The Cochrane Library

Qualitätsbewertung der Studien:

- The methodological index for non-randomized studies (MINORS)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- a total of 10 studies, 762 patients, of which 114 patients were NHL [9 CLL with Richter transformation, 105 primary mediastinal large B-cell lymphomas (PMBCL)], 604 patients were HL, 17 patients were leukemia, and 27 patients were multiple myeloma
- There were 4 phase I studies and 6 phase II studies
- Patients in 5 studies used nivolumab and five studies received pembrolizumab
- Two studies were dose-escalation, cohort expansion studies, three studies were multicohort studies, and five studies were single-arm trails.

Charakteristika der Population:

- Altogether 384 patients' mean ages were <50 years, while 79 patients' mean ages were >50 years

Qualität der Studien:

- Two studies without full text can't evaluate totally. The two items including unbiased evaluation of endpoints and prospective calculation of the sample size were not

reported. The overall score was high. Therefore, the overall quality of the included studies was satisfactory.

Studienergebnisse:

- Efficacy: The pooled ORR, 6-month PFS rate and 6-month OS rate were performed to evaluate the efficacy of nivolumab or pembrolizumab treated lymphoma. We enrolled all ten studies to analyze ORR, five studies to evaluate PFS and five studies to assess OS.
  - The pooled ORR, PFS rate and OS rate were 58% (95%CI: 47%−69%), 73% (95%CI: 68%−78%), and 96% (95%CI: 92%−98%), respectively.
  - There were no significant differences in ORR between patients' mean age >50 years (46%, 16%−79%) and < 50 years (62%, 50%−73%).
  - The ORR in patients with HL was higher than patients with NHL (69.08 vs. 30.77%, p < 0.0001).
  - The PFS and OS could not be subgrouped by HL and NHL.
- Safety:
  - Overall eight studies were included to assess the pooled incidence of any grade (74%, 95%CL: 62%−84%) and grade ≥3 (24%, 95%CL: 17%−34%) AEs
  - There was no significant difference in the total risk of AEs between the nivolumab and pembrolizumab. The most common any grade adverse event was fatigue (14.91%, 10.27%−21.13%). Other common drug-related any grade AEs were rash (14.8%), hypothyroidism (13.77%), platelet count decreased (13.54%), pyrexia (13%), cough (11.56%), pruritus (10.81%), and nausea (10.16%). Neutropenia was the most common grade ≥3 AEs (4.79%). Another common severe AEs were pneumonitis (3.58%), rash (3.38%), and leukopenia (3.31%). We also compared nivolumab with pembrolizumab in patients with lymphoma, the incidences of any grade fatigue (p = 0.0072) and rash (p = 0.0078) were lower in pembrolizumab group than those patients with nivolumab.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, this meta-analysis demonstrated that nivolumab and pembrolizumab have potential effects of ORR, 6-month OS rate and 6-month PFS rate, while the AEs and drug-related deaths were tolerable in patients with relapsed or refractory lymphoma. We also demonstrated that pembrolizumab had a lower risk of AEs than nivolumab, and patients with HL had a better ORR than NHL. Further researches with these novel drugs are needed to compare with traditional therapy for patients with relapsed or refractory lymphoma.

Kommentare zum Review

- study number was limited
- there were only phase I/II studies without double-blinded RCT

3.4 Leitlinien

AWMF, 2020 [11].

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft,, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften)

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten; Langversion 3.0

Fragestellung

Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Patienten mit einem Hodgkin Lymphom.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf maximal 5 Jahre geschätzt.

Recherche/Suchzeitraum:

- Im Januar 2016 wurde die origniäre Suche für die Erstfassung der Leitlinie aktualisiert und in der Datenbank des Guideline International Networks (www.g-i-n.net) für den Zeitraum 2011 bis 2016 nach relevanten Leitlinien gesucht. Diese Suche wurde im September 2016 sowie im Juni 2019 erneut aktualisiert.
- Die letzte inhaltliche Überarbeitung dieser vorliegenden Leitlinie erfolgte im August 2020.

LoE/GoR

- GRADE

Tabelle 11: Evidenzgraduierung nach GRADE (http://www.gradeworkinggroup.org)

Qualität der Evidenz	Beschreibung	Symbol
Hohe Qualität	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.	⊕⊕⊕⊕
Moderate Qualität	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.	⊕⊕⊕⊖
Geringe Qualität	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.	⊕⊕⊖⊖
Sehr geringe Qualität	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.	⊕⊖⊖⊖

Tabelle 12: Empfehlungsgrade

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	Soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Tabelle 13: Konsensusstärke

Konsenstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten

Konsenstärke	Prozentuale Zustimmung
Konsens	> 75 – 95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 – 75 % der Stimmberechtigten
Dissens	< 50 % der Stimmberechtigten

Empfehlungen

Rezidivtherapie

- Stellenwert PET/CT

9.1.1. PET/CT zur Diagnostik des Rezidivs

9.1.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
Empfehlungsgrad **A**	Zur Diagnose und Stadienbestimmung eines rezidivierten oder refraktären Hodgkin Lymphoms ***soll*** eine diagnostische CT mit Kontrastmittel und eine PET/CT* durchgeführt werden. *CAVE: Die PET Untersuchung ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)	
GRADE ⊕⊕⊕⊖ moderate ⊕⊕⊕⊖ moderate	(Bednaruk-Mlynski et al. 2015; Hutchings et al. 2006; Mocikova et al. 2010; Voltin et al. 2018) Sensitivität Spezifität	
	Konsens	

9.2.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad **A**	Wenn mittels CT oder PET/CT* ein rezidiviertes oder refraktäres Hodgkin Lymphom festgestellt wird, ***soll*** eine histologische Sicherung angestrebt werden (siehe auch Kapitel 3 „Diagnostik und Stadieneinteilung“). *CAVE: Die PET Untersuchung ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)	
GRADE ⊕⊕⊕⊖ moderate ⊕⊕⊕⊖ moderate	(Jerusalem et al. 2003; Zinzani et al. 2007; Mocikova et al. 2010; Lee et al. 2010) Sensitivität Spezifität	
	Starker Konsens	

9.3.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad **0**	Wenn bei Rezidiv- oder Persistenzverdacht eines Hodgkin Lymphoms in der PET/CT* keine histologische Sicherung erfolgen kann, ***können*** in Abwägung gegen den Therapiebedarf Verlaufs-CT oder PET/CT*-Untersuchungen durchgeführt werden. *CAVE: Die PET Untersuchung ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)	
GRADE ⊕⊖⊖⊖ very low ⊕⊖⊖⊖ very low	(Jerusalem et al. 2003; Lee et al. 2010; Mocikova et al. 2010; Petrausch et al. 2010; Zinzani et al. 2009; Zinzani et al. 2007) Sensitivität Spezifität	
	Starker Konsens	

9.4.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad **A**	Bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Hodgkin Lymphom ***soll*** nach der Salvage-Therapie vor der autologen Transplantation eine PET/CT* zur Einschätzung der Prognose durchgeführt werden. *CAVE: Die PET Untersuchung ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)	
GRADE ⊕⊕⊕⊖ moderate ⊕⊕⊕⊖ moderate	(Adams and Kwee 2016; Brockelmann et al. 2017) Sensitivität Spezifität	
	Starker Konsens	

9.5.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad **A**	Eine positive PET/CT* vor der geplanten autologen Transplantation ***soll weder*** zu einem Abbruch der Transplantationsstrategie führen ***noch*** Grundlage für einen Wechsel auf eine allogene Transplantation sein. *CAVE: Die PET Untersuchung ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)	
GRADE ⊕⊕⊖⊖ low ⊕⊕⊖⊖ low not reported ⊕⊕⊖⊖ low not reported	(Brockelmann et al. 2017; Devillier et al. 2012; Moskowitz et al. 2012) Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Behandlungsbedingte Mortalität Nebenwirkungen Lebensqualität	
	Starker Konsens	

9.6.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad **0**	Bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Hodgkin Lymphom ***kann*** zur Abklärung des Remissionsstatus bei vorher positivem Befund nach der autologen Transplantation eine PET/CT* durchgeführt werden. *CAVE: Die PET Untersuchung ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)	
GRADE ⊕⊖⊖⊖ very low ⊕⊖⊖⊖ very low	(Sucak et al. 2011; Palmer et al. 2011) Sensitivität Spezifität	
	Konsens	

- Transplantation

9.2.1.1. Patientenauswahl für eine Transplantation

9.7.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad **A**	Patienten bis 60 Jahre ohne schwere Begleiterkrankungen ***sollen*** bei Rezidiv oder Progress eines Hodgkin Lymphoms eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation erhalten.	
GRADE ⊕⊕⊕⊖ moderate ⊕⊕⊕⊖ moderate ⊕⊕⊖⊖ low not reported not reported	(Rancea et al. 2013) Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Behandlungsbedingte Mortalität Langzeitnebenwirkungen Lebensqualität	
	Starker Konsens	

9.8.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Patienten über 60 Jahre in gutem körperlichem Zustand und ohne schwere Begleiterkrankungen ***können*** bei Rezidiv oder Progress eines Hodgkin Lymphoms eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation erhalten.	
	Starker Konsens	

9.9.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Patienten mit spätem Rezidiv (mindestens ein Jahr) nach autologer Transplantation ***können*** mit einer zweiten autologen Transplantation behandelt werden.	
	Starker Konsens	

9.10.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad **A**	Patienten *sollen* vor der Hochdosistherapie bei einer autologen Transplantation eine Reinduktionschemotherapie (Salvage-Therapie) erhalten.	
GRADE ⊕⊖⊖⊖ low ⊕⊖⊖⊖ low ⊕⊖⊖⊖ low not reported not reported	(Schmitz et al. 2002) Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Behandlungsbedingte Mortalität Langzeitnebenwirkungen Lebensqualität	
	Starker Konsens	

9.11.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad **B**	Als Reinduktions (Salvage)-Therapie-Schema *sollten* Patienten vor der Hochdosistherapie zwei Zyklen zeitintensiviertes DHAP erhalten.	
GRADE not reported ⊕⊖⊖⊖ very low ⊕⊖⊖⊖ low ⊕⊖⊖⊖ low not reported	(Josting et al. 2002) Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Behandlungsbedingte Mortalität Nebenwirkungen Lebensqualität	
	Starker Konsens	

9.12.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad 0	Patienten *können* vor der Hochdosistherapie statt DHAP eine Salvage-Therapie mit einem alternativen Schema erhalten, z.B. IGEV oder GDP.	
GRADE ⊕⊖⊖⊖ low ⊕⊖⊖⊖ very low ⊕⊖⊖⊖ very low ⊕⊖⊖⊖ low not reported GRADE ⊕⊖⊖⊖ low ⊕⊖⊖⊖ very low not reported ⊕⊖⊖⊖ very low ⊕⊖⊖⊖ very low	(Santoro et al. 2007) for IGEV Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Behandlungsbedingte Mortalität Nebenwirkungen Lebensqualität (Crump et al. 2014; Moccia et al. 2017) for GDP Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Behandlungsbedingte Mortalität Nebenwirkungen Lebensqualität	
	Starker Konsens	

9.13.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Patienten *sollen* nach Salvagetherapie eine Hochdosistherapie plus autologe Stammzelltransplantation erhalten, und es *sollen* keine weiteren Therapien zwischengeschaltet werden.	
GRADE ⊕⊕⊕⊖ moderate ⊕⊕⊕⊖ moderate ⊕⊕⊕⊖ low ⊕⊕⊕⊕ high not reported	(Josting et al. 2010) Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Behandlungsbedingte Mortalität Nebenwirkungen Lebensqualität	
	Starker Konsens	

9.14.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad **A**	Patienten ***sollen***, wenn sie durch die Salvage-Therapie mindestens eine Krankheitsstabilisierung erreichen, zeitnah transplantiert werden.	
GRADE ⊕⊕⊕⊖ moderate ⊕⊕⊕⊖ moderate ⊕⊕⊕⊖ low not reported not reported	(Josting et al. 2010; Rancea et al. 2013) Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Behandlungsbedingte Mortalität Langzeitnebenwirkungen Lebensqualität	
	Starker Konsens	

9.15.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad **0**	Patienten mit Progress nach Salvage-Therapie ***können*** vor Hochdosischemotherapie eine alternative Salvage-Therapie mit nicht-kreuzresistenten Substanzen erhalten.	
GRADE ⊕⊕⊕⊖ very low ⊕⊕⊕⊖ very low not reported ⊕⊕⊕⊖ very low not reported	(Moskowitz et al. 2012) Gesamtüberleben Ereignisfreies Überleben Behandlungsbedingte Mortalität Nebenwirkungen Lebensqualität	
	Starker Konsens	

9.16.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad **0**	Als eine mögliche Alternative zur Empfehlung 9.15. ***kann*** bei Progress nach Reinduktions (Salvage)-Therapie eine Therapie mit Brentuximab Vedotin durchgeführt werden. *CAVE: Brentuximab Vedotin ist in dieser Situation nur zugelassen, wenn eine autologe Stammzelltransplantation oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt.	
GRADE ⊕⊕⊕⊖ low ⊕⊕⊕⊖ low not reported ⊕⊕⊕⊖ low not reported	(Walewski et al. 2018) Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Behandlungsbedingte Mortalität Nebenwirkungen Lebensqualität	
	Starker Konsens	

9.17.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad **B**	Patienten mit Progress oder Rezidiv nach Reinduktions- (Salvage)therapie und Brentuximab vedotin *sollten* mit einem anti-PD1-Antikörper behandelt werden. *CAVE: Nivolumab ist nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV) zugelassen. Pembrolizumab ist in dieser Situation nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine ASCT nicht in Frage kommt, zugelassen.	
GRADE ⊕⊕⊖⊖ low ⊕⊕⊖⊖ low not reported ⊕⊖⊖⊖ very low not reported	(Chen et al. 2017; Chen, Zinzani, et al. 2019) Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Behandlungsbedingte Mortalität Nebenwirkungen Lebensqualität	
	Starker Konsens	

9.18.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad **A**	Patienten *sollen* im Rahmen einer Hochdosischemotherapie vor der autologen Transplantation mit dem BEAM (BCNU [Carmustin], Etoposid, Ara-C [Cytarabin], Melphalan) Schema behandelt werden.	
GRADE ⊕⊕⊖⊖ low ⊕⊕⊖⊖ low ⊕⊖⊖⊖ very low not reported not reported	(Linch et al. 1993; Schmitz et al. 2002) Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Behandlungsbedingte Mortalität Langzeitnebenwirkungen Lebensqualität	
	Starker Konsens	

9.19.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad **0**	Hochrisiko-Patienten *können* mit einer Doppeltransplantation mit BEAM als erstem und TAM (Total body irradiation [Ganzkörperbestrahlung], Ara-C [Cytarabin], Melphalan) oder BAM (Busulfan, Ara-C [Cytarabin], Melphalan) als zweitem Hochdosisschema konsolidierend behandelt werden (siehe auch Kapitel 9.2.1.4 „Konsolidierungstherapie nach (erster) Transplantation bei Hochrisikopatienten“).	
GRADE ⊕⊕⊖⊖ low ⊕⊕⊖⊖ low not reported ⊕⊕⊖⊖ low not reported	(Morschhauser et al. 2008; Devillier et al. 2012; Sibon et al. 2016) Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Behandlungsbedingte Mortalität Langzeitnebenwirkungen Lebensqualität	
	Konsens	

9.20.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad **B**	Patienten mit Hochrisiko-Rezidiv eines Hodgkin Lymphoms ***sollten*** eine Konsolidierungstherapie (Doppelhochdosis und/oder Brentuximab vedotin) erhalten.	
GRADE ⊕⊕⊕⊖ low ⊕⊕⊕⊕ high not reported ⊕⊕⊕⊖ moderate not reported	(Moskowitz, Nademanee, et al. 2015; Moskowitz et al. 2018) Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Behandlungsbedingte Mortalität Nebenwirkungen Lebensqualität	
	Starker Konsens	

9.21.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad **A**	Patienten mit Hochrisiko-Rezidiv eines Hodgkin Lymphoms mit mindestens 2 Risikofaktoren ***sollen*** eine Konsolidierungstherapie mit Brentuximab vedotin erhalten.	
GRADE ⊕⊕⊕⊖ low ⊕⊕⊕⊕ high not reported ⊕⊕⊕⊖ moderate not reported	(Moskowitz, Nademanee, et al. 2015; Moskowitz et al. 2018) Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Behandlungsbedingte Mortalität Nebenwirkungen Lebensqualität	
	Konsens	

9.22.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad **B**	Nach (Doppel-)Hochdosischemotherapie ***sollte*** eine konsolidierende Bestrahlung von Resten erfolgen.	
GRADE ⊕⊕⊖⊖ low ⊕⊕⊖⊖ low ⊕⊖⊖⊖ very low ⊕⊕⊕⊖ moderate not reported	(Josting et al. 2010) Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Behandlungsbedingte Mortalität Nebenwirkungen Lebensqualität	
	Starker Konsens	

- Alternativtherapie zur Transplantation

9.23.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad **0**	Ausgewählte Patienten mit lokalisiertem Spätrezidiv ohne B-Symptome und in gutem Allgemeinzustand ***können*** alternativ zur autologen Transplantation mit Bestrahlung behandelt werden.	
GRADE ⊕⊕⊖⊖ low ⊕⊕⊖⊖ low not reported not reported not reported	(Josting et al. 2005) Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Behandlungsbedingte Mortalität Nebenwirkungen Lebensqualität	
	Starker Konsens	

9.24.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad **0**	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.	
GRADE	(Ruffer et al. 2005)	
⊕⊖⊖⊖ low	Gesamtüberleben	
⊕⊖⊖⊖ low	Progressionsfreies Überleben	
not reported	Behandlungsbedingte Mortalität	
not reported	Nebenwirkungen	
not reported	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

9.25.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
Empfehlungsgrad **B**	Patienten, die nicht für eine Transplantation in Frage kommen, *sollten* mit Brentuximab Vedotin, Chemotherapie oder Bestrahlung behandelt werden.	
GRADE	Für Bestrahlung (Josting et al. 2005)	
⊕⊖⊖⊖ very low	Gesamtüberleben	
not reported	Progressionsfreies Überleben	
not reported	Behandlungsbedingte Mortalität	
⊕⊖⊖⊖ very low	Nebenwirkungen	
not reported	Lebensqualität	
GRADE	Für Chemotherapie (Gemcitabin) (Santoro et al. 2000)	
⊕⊖⊖⊖ very low	Gesamtüberleben	
not reported	Progressionsfreies Überleben	
⊕⊖⊖⊖ very low	Behandlungsbedingte Mortalität	
⊕⊖⊖⊖ very low	Nebenwirkungen	
not reported	Lebensqualität	
GRADE	Für BV (Younes et al. 2012a; Chen et al. 2016)	
⊕⊖⊖⊖ very low	Gesamtüberleben	
⊕⊖⊖⊖ very low	Progressionsfreies Überleben	
not reported	Behandlungsbedingte Mortalität	
⊕⊖⊖⊖ very low	Nebenwirkungen	
not reported	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

9.26.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad **B**	Patienten mit Rezidiv nach einer Brentuximab Vedotin-Therapie, die nicht für eine Transplantation in Frage kommen, ***sollten*** mit einem anti-PD1-Antikörper behandelt werden. *CAVE: Zulassungsstatus beachten - Pembrolizumab ist zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (HL) bei Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt.	
GRADE ⊕⊕⊖⊖ low ⊕⊕⊖⊖ low not reported ⊕⊕⊖⊖ low not reported	(Armand et al. 2018; Chen, Zinzani, et al. 2019) Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Behandlungsbedingte Mortalität Nebenwirkungen Lebensqualität	
	Starker Konsens	

- Rezidiv nach Transplantation

9.27.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad **B**	Patienten mit Rezidiv oder Progress nach Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation ***sollten*** mit Brentuximab vedotin behandelt werden.	
GRADE ⊕⊕⊖⊖ low ⊕⊕⊖⊖ low not reported ⊕⊕⊖⊖ low not reported	(Chen et al. 2016; Younes et al. 2012a) Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Behandlungsbedingte Mortalität Nebenwirkungen Lebensqualität	
	Starker Konsens	

9.28.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad **B**	Patienten mit Rezidiv oder Progress nach Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation und Brentuximab vedotin ***sollten*** mit einem anti-PD1-Antikörper behandelt werden. *CAVE: Pembrolizumab und Nivolumab sind zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen HL bei Erwachsenen nach Versagen einer auto-SZT und einer Behandlung mit BV angezeigt.	
GRADE ⊕⊕⊖⊖ low ⊕⊕⊖⊖ low not reported ⊕⊕⊖⊖ low not reported	(Armand et al. 2018; Chen, Zinzani, et al. 2019) Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Behandlungsbedingte Mortalität Nebenwirkungen Lebensqualität	
	Starker Konsens	

- Stellenwert der allogenen Transplantation im Rezidiv

9.29.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
Empfehlungsgrad A	Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Hodgkin Lymphom, bei denen eine allogene Transplantation geplant ist, ***sollen nicht*** mit einer myeloablativen Konditionierung behandelt werden.	
GRADE ⊕⊕⊖⊖ low ⊕⊕⊖⊖ low not reported ⊕⊕⊖⊖ low not reported	(Akpek et al. 2001; Gajewski et al. 1996; Genadieva-Stavrik et al. 2016; Martino et al. 2016; Milpied et al. 1996) Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Behandlungsbedingte Mortalität Nebenwirkungen Lebensqualität	
	Starker Konsens	

9.30.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit rezidiviertem Hodgkin Lymphom ***können***, wenn sie bereits autolog transplantiert wurden oder nicht autolog transplantiert werden können, mit der letzten Therapie mindestens eine partielle Remission erreicht haben 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.	
GRADE ⊕⊕⊖⊖ low ⊕⊕⊖⊖ low not reported ⊕⊕⊖⊖ low not reported	(Gauthier et al. 2017a; Gauthier et al. 2018; Gayoso et al. 2016; Genadieva-Stavrik et al. 2016; Giaccone et al. 2017; Lacerda et al. 2017; Mariotti et al. 2018; Martino et al. 2016; Rashidi, Ebadi, and Cashen 2016) Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Behandlungsbedingte Mortalität Nebenwirkungen Lebensqualität	
	Starker Konsens	

9.31.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit rezidiviertem Hodgkin Lymphom, bei denen eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt werden soll und bei denen kein HLA-gematchter Geschwisterspender vorliegt, ***können*** auch mit nicht verwandtem Spender oder haploidentischem Spender transplantiert werden.	
GRADE ⊕⊖⊖⊖ very low ⊕⊖⊖⊖ very low not reported not reported not reported	(Bachanova et al. 2015; Gauthier et al. 2017a; Gauthier et al. 2018; Gayoso et al. 2016; Lacerda et al. 2017; Mariotti et al. 2018; Martino et al. 2016; Messer et al. 2014) Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Behandlungsbedingte Mortalität Nebenwirkungen Lebensqualität	
	Starker Konsens	

AHS, 2019 [1].

Alberta Health Services (AHS)

Lymphoma

Fragestellung

What are the recommended treatment and management options for Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Medical journal articles were searched using Medline (1950 to October Week 1, 2015), EMBASE (1980 to October Week 1, 2015), Cochrane Database of Systematic Reviews (3rd Quarter, 2015), and PubMed electronic databases. An updated review of the relevant existing practice guidelines for lymphoma was also conducted by accessing the websites of the National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Cancer Care Ontario (CCO), the British Columbia Cancer Agency (BCCA), the European Society for Medical Oncology (ESMO), and the British Committee for Standards in Haematology.
- The original guideline was developed in March 2006 and was revised on the following dates: May 2007, June 2009, November 2009 January 2011, December 2011, September 2012, April 2013, December 2014, December 2015, February 2016 and April 2016.

LoE/GoR

- Grade A – strongly recommended; strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit
- Grade B – generally recommended; strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit
- Grade C – optional; insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risks/disadvantages
- Grade D – generally not recommended; moderate evidence against efficacy or for adverse outcomes
- Grade E – never recommended; strong evidence against efficacy or for adverse outcomes

Sonstige methodische Hinweise

- The following guidelines apply to adults over 18 years of age. Different principles may apply to pediatric and adolescent patients

Management of Recurrent Hodgkin Lymphoma

- Initial relapse: Re-induction chemotherapy with GDP or DICEP then high dose therapy and autologous SCT + IFRT 20-30Gy to prior bulk site at relapse, or PET-positive residual disease post-ASCT
- Second or subsequent relapse:
  - IFRT if localized relapse in previously non-irradiated site
  - Brentuximab vedotin IV q21d for up to16 doses if prior failure of initial chemotherapy (ABVD or BEACOPP) and prior autologous SCT.
  - Palliative chemotherapy for symptomatic patients (GDP, COPP, ChlVPP, CEPP, vinblastine)
  - Allogeneic SCT only in motivated healthy patients <60 years old with chemosensitive disease, ECOG 02, and time to relapse of >1 year following high dose therapy and autologous SCT
  - A PD1-inhibitor (eg. Nivolumab or Pembrolizumab) should be considered after prior failure of chemotherapy (and autologous SCT in transplant eligible patients) as well as prior failure of Brentuximab vedotin.

Evidenzgrundlage:

Brentuximab vedotin (BV) [53-55]

A phase II study of N=102 patients treated with BV (1.8mg/kg, outpatient IV, 30min, every 3 weeks for up to 16 cycles) for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma after failed hematopoietic autologous stem cell transplantion reported outcomes after approximately 3-years of follow-up. Median OS and PFS were estimated at 40.5 months and 9.3 months, respectively. The estimated 3-year OS and PFS rates were 73% (95%CI: 57-88%) and 58% (95%CI: 41-76%), respectively. Younger age, good performance status, and lower disease burden at baseline were favorable prognostic factors for OS. The most common treatmentrelated adverse events were peripheral sensory neuropathy, nausea, fatigue, neutropenia, and diarrhea. Chen et al. reported 5-year end-of-study data. For the entire cohort, OS was 41% (95% CI: 31-51) and PFS was 22% (95% CI: 13-31). Complete response (evaluated via Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma): was observed in 34 patients. For those who achieved CR, OS and PFS rates were 64% (95% CI: 48-80%) and 52% (95% CI: 34-69%), respectively (median OS and PFS not yet reached). At the time of study close, 13 CR patients remained in remission (4 received consolidative hematopoietic allogeneic stem cell transplant; 9 received no further anticancer treatment). Of those patients who experienced BV associated peripheral neuropathy, 88% experienced either resolution (73%) or improvement (14%) in symptoms.

BV has been evaluated in a retrospective analysis of N=136 patients ineligible for autolognous stem cell transplant. Patients were treated with BV after multidrug chemotherapy. Median follow-up was 10.9 months (range 0.4-47.0). Patients received a median of 8 (range 6-15) cycles of BV and the overall response rate (ORR) was 74.3% and CR was 34.6%. ORR with BV was not significantly different from the ORR of the preceding line of therapy. Median progression free survival (PFS) was 15.1 months (95% CI: 8.9-22) with 52.1% (43.0-61.2%) of patients progression free at 1 year. Median overall survival was 17.8 months (95% CI: 13.7-33.5) with 68.2% (59.2-77.1%) of patients alive at 1 year. Incidence of peripheral neuropathy was 9.6% (92.3% of these cases were not serious).

PD1-inhibitors [56]

CheckMate 205, a single-arm, multicenter, phase 2 study enrolled patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma who failed autologous hematopoietic cell transplantation to receive nivolumab (3 mg/kg every 2 weeks until disease progression/unacceptable toxicity). Patients were subcategorized by prior treatment. Cohort A: BV-naïve; cohort B: BV received after transplant; cohort C: BV received before and/or after transplant. Overall, N=243 patients were enrolled (N=63, 80, and 100 in cohort A, B, and C, respectively). After a median follow-up of 18 months, 40% of patients were still on treatment. Objective response rates were 65-73% dependent on cohort, (overall 69%). The median duration of response was 16.6 months (95%CI: 13.2-20.3m), and median PFS was 14.7 months (95%CI: 11.3-18.5m). Of the 70 patients treated past

conventional disease progression, 61% had stable or further reduced target tumour burdens. Most common grade 3-4 AEs included lipase increases (5%), neutropenia (3%), and ALT increases (3%).

KEYNOTE-013, a phase Ib study, tested the safety and efficacy of pembrolizumab (10mg/kg every 2 weeks until disease progression) in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma after progression with BV. Of the N=31 patients enrolled, 55% had >4 lines of prior therapy, and 71% had relapsed after autologous stem cell transplant. Median follow-up was 17 months. The complete remission rate was 16% (90% CI, 7% to 31%). In addition, 48% of patients achieved a partial remission, for an overall response rate of 65% (90% CI, 48% to 79%). Most of the responses (70%) lasted longer than 24 weeks (range, 0.14+ to 74+ weeks). The progression-free survival rate was 69% at 24 weeks and 46% at 52 weeks. Five patients (16%) experienced grade 3 drug-related adverse events (AEs); there were no grade 4 AEs or deaths related to treatment.

Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma [57]

This rare subtype comprises ~5% of Hodgkin lymphomas and has a very indolent course with excellent survival. Despite the name, clinical, biological, morphological and immunophenotypic features of NLPHL significantly differ from classical Hodgkin lymphoma. Patients most commonly present with early stage disease, the clinical course is indolent and the prognosis is very favourable. Similar to other indolent CD20+ lymphoma, late relapses as well as transformation to DLBCL (3–5% of cases) can occur. Even after relapse, patients may survive for many years, and therefore minimizing risk of treatment-related mortality is important.

In terms of treatment recommendations, surgery should be offered to patients with localized, resectable disease and a watchful waiting approach may be considered in patients who have no residual disease after surgery (following discussion with a radiation oncologist). Patients with residual but localized peripheral NLPHL (stage 1-2A with ≤2 sites of disease) should be offered IFRT. Patients with more advanced stage 2A disease, or those with stage 3-4 disease, should be treated in a similar fashion as those with other forms of indolent CD20+ lymphoma including watchful waiting or chemoimmunotherapy (eg. BR or RCVP) as appropriate. Consider the possibility of high-grade transformation in patients with rapidly progressive disease, marked B symptoms, focal abnormalities in the spleen, extranodal disease, high LDH, or prior bone marrow involvement. R-CHOP is appropriate for patients with transformed disease, with consideration for HDCT/ASCT, especially in those who have relapsed < 2 years after prior chemoimmunotherapy. Consider rituximab monotherapy in patients with advanced stage NLPHL who have serious co-morbidities that would preclude the use of combination chemotherapy.

Referenzen

53. Gopal AK, Chen R, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Blood 2015 - 219;125(8):1236-1243.

54. 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 09 22,;128(12):1562-1566.

55. Bröckelmann PJ, Zagadailov EA, Corman SL, Chirikov V, Johnson C, Macahilig C, et al. Brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma who are Ineligible for autologous stem cell transplant: A Germany and United Kingdom retrospective study. Eur J Haematol 2017 Dec;99(6):553558.

56. Armand P, Engert A, Younes A, Fanale M, Santoro A, Zinzani PL, et al. Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial. J Clin Oncol 2018 May 10,;36(14):1428-1439.

57. McKay P, Fielding P, Gallop-Evans E, Hall GW, Lambert J, Leach M, et al. Guidelines for the investigation and management of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. Br J Haematol 2016 Jan;172(1):32-43.

HDCT AND HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION FOR LYMPHOMA

Eligibility: Patient: age < 70 years, ECOG 0-2, adequate organ function, no active infections

- HIV not contraindication if CD4>100 and meet other eligibility criteria

Lymphoma: chemosensitive: partial response (PR) or better to last chemotherapy o No active secondary CNS disease (eligible if CNS in PR/CR to salvage therapy)

HDCT regimen for autologous stem cell transplantation:

- (…) Hodgkin lymphoma: melphalan 200mg/m2 or Etoposide/Melphalan

HDCT regimen for allogeneic stem cell transplantation:

- Majority of patients: fludarabine 250mg/m2 + busulfan 12.8mg/kg, 400cGy TBI + ATG
- Reduced intensity: fludarabine 120mg/m2 + melphalan 140mg/m2 + ATG
  - co-morbidities (liver, lung, nervous system), prior busulfan, prior ASCT after BEAM or TBI
  - slowly progressive, non-bulky lymphoma

Indications for HDCT and autologous stem cell transplantation:

- (…) Hodgkin lymphoma
  - First chemotherapy failure (relapse or 10 refractory)

Indications for HDCT and allogeneic stem cell transplantation for lymphoma:

- (…) Hodgkin lymphoma
  - Chemosensitive relapse following HDCT/ASCT if time to relapse >1 year
- Any lymphoma with indication for HDCT/ASCT but unable to collect adequate autograft

---

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH), 2018 [9].

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

Hodgkin-Lymphom

Fragestellung

Therapieempfehlungen für Kinder und Jugendliche mit HL.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz, hinsichtlich der Fragestellung zur Therapie für Kinder und Jugendliche mit HL, wird die LL ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: Unklar
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: Ja
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: Nein
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: Diese Leitlinie stellt eine S1 LL dar, in der die Empfehlungen auf Basis einer Expertengruppe der Fachgesellschaft(en) erarbeitet im informellen Konsens verabschiedet werden
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: Nein
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Ja, nächste Überarbeitung in 2023 geplant.

Recherche/Suchzeitraum:

- keine

LoE/GoR

- keine

Empfehlungen

(…) Rezidivtherapie:

Kinder und Jugendliche mit Hodgkin-Lymphom haben auch bei einem Rückfall oder Progress eine realistische Heilungschance mit einer risikoadaptierten standardisierten Rezidivtherapie aufbauend auf den Erfahrungen bisheriger abgeschlossener Therapiestudien unter Einschluss einer Hochdosistherapie und autologen Stammzelltransplantation.[38-40]

Für die Behandlung bei einem Rückfall stehen zahlreiche effektive Substanzen und Chemotherapieregimen zur Verfügung (z.B. Gemcitabine/Vinorelbin[41], Dexamethason/Cytosin-Arabinosid/Cisplatin [DHAP][42], Ifosfamid/Gemcitabine/Vinorelbin/Prednisolon [IGEV][43], Bendamustin[44]) ohne, dass klare Vorzüge für eine der Kombinationen evident sind. Zu beachten ist das Risiko der Toxizität durch die vorangegangene Behandlung.

Als wichtigste prognostische Faktoren haben sich der Zeitpunkt des Rezidivs und das Ansprechen auf die Rezidivtherapie herausgestellt. Die Prognose bei primär refraktären Patienten ist insgesamt ungünstig.[45]

Die autologe Stammzelltransplantation nach Hochdosischemotherapie ist seit vielen Jahren ein erprobter und integraler Bestandteil der Rezidivtherapie erwachsenener Patienten, die bei chemosensitiven Patienten Vorteile gegenüber der alleinigen Chemotherapie zeigt.[46]

Als wesentliche Faktoren für den Verlauf nach autologer Stammzelltransplantation haben sich Rezidivzeitpunkt, Stadium und Ansprechen auf die Rezidivtherapie herausgestellt.[47,48]

Die Anzahl pädiatrischer transplantierter Patienten ist im Vergleich zu erwachsenen Patienten deutlich geringer.[49]

Der Stellenwert der allogenen Stammzelltransplantation wird vor dem Hintergrund neuer, vielversprechender und zunehmend eingesetzter Substanzen wie Brentuximab Vedotin[50], HDAC-[51], mTOR-[52] und Checkpoint-Inhibitoren[53] kontrovers diskutiert.

Mittlerweile werden dosisreduzierte Konditionierungsregimen favorisiert.[54-56] Die Dosisintensität scheint bei Kindern eine Bedeutung zu haben und wird auch bei adulten Patienten berücksichtigt.[57,58]

Die Behandlung rezidivierter oder refraktärer pädiatrischer und adoleszenter Hodgkin-Patienten sollte standardisiert in Therapieprotokollen erfolgen bzw. nach Experten-Empfehlungen.

Referenzen:

38 Schellong G, Dörffel W, Claviez A, Körholz D, Mann G, Scheel-Walter HG et al. Salvage therapy of progressive and recurrent Hodgkin's disease: results from a multicenter study of the pediatric DAL/GPOH-HD study group. J Clin Oncol 2005; 23(25): 61816189.

39 Gorde-Grosjean S, Oberlin O, Leblanc T, Pacquement H, Donadieu J, Lambilliotte A et al. Outcome of children and adolescents with recurrent/refractory classical Hodgkin lymphoma, a study from the Societe

Francaise de Lutte contre le Cancer des Enfants et des Adolescents (SFCE). Br J Haematol 2012; 158(5): 649-656.
40 Shankar A, Hayward J, Kirkwood A, McCarthy K, Hewitt M, Morland B et al. Treatment outcome in children and adolescents with relapsed Hodgkin lymphoma--results of the UK HD3 relapse treatment strategy. Br J Haematol 2014; 165(4): 534-544.
41 Cole PD, Schwartz CL, Drachtman RA, de Alarcon PA, Chen L, Trippett TM. Phase II study of weekly gemcitabine and vinorelbine for children with recurrent or refractory Hodgkin's disease: a children's oncology group report. J Clin Oncol 2009; 27(9): 14561461.
42 Josting A, Rudolph C, Reiser M, Mapara M, Sieber M, Kirchner HH et al. Timeintensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. Ann Oncol 2002; 13(10): 1628-1635.
43 Santoro A, Magagnoli M, Spina M, Pinotti G, Siracusano L, Michieli M et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. Haematologica 2007; 92(1): 35-41.
44 Anastasia A, Carlo-Stella C, Corradini P, Salvi F, Rusconi C, Pulsoni A et al. Bendamustine for Hodgkin lymphoma patients failing autologous or autologous and allogeneic stem cell transplantation: a retrospective study of the Fondazione Italiana Linfomi. Br J Haematol 2014; 166(1): 140-142.
45 Josting A, Rueffer U, Franklin J, Sieber M, Diehl V, Engert A. Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. Blood 2000; 96(4): 1280-1286.
46 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 2002; 359(9323): 2065-2071.
47 Bröckelmann PJ, Müller H, Casasnovas O, Hutchings M, von Tresckow B, Jürgens M et al. Risk factors and a prognostic score for survival after autologous stem-cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Ann Oncol 2017; 28(6): 13521358.
48 Martinez C, Canals C, Sarina B, Alessandrino EP, Karakasis D, Pulsoni A et al. Identification of prognostic factors predicting outcome in Hodgkin's lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation. Ann Oncol 2013; 24(9): 2430-2434.
49 Claviez A, Sureda A, Schmitz N. Haematopoietic SCT for children and adolescents with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma. Bone Marrow Transplant 2008; 42(Suppl 2): S16-S24.
50 Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, Kennedy DA, Lynch CM, Sievers EL et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. N Engl J Med 2010; 363(19): 1812-1821.
51 Younes A, Sureda A, Ben-Yehuda D, Zinzani PL, Ong TC, Prince HM et al. Panobinostat in patients with relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma after autologous stem-cell transplantation: results of a phase II study. J Clin Oncol 2012; 30(18): 2197-2203.
52 Guarini A, Minoia C, Giannoccaro M, Rana A, Iacobazzi A, Lapietra A et al. mTOR as a target of everolimus in refractory/relapsed Hodgkin lymphoma. Curr Med Chem 2012; 19(7): 945-954.
53 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. N Engl J Med 2015; 372(4): 311-319.
54 Peggs KS, Hunter A, Chopra R, Parker A, Mahendra P, Milligan D et al. Clinical evidence of a graft-versus-Hodgkin's-lymphoma effect after reduced-intensity allogeneic transplantation. Lancet 2005; 365(9475): 1934-1941.
55 Sureda A, Robinson S, Canals C, Carella AM, Boogaerts MA, Caballero D et al. 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. J Clin Oncol 2007; 26(3): 455-462.
56 Sureda A, Canals C, Arranz R, Caballero D, Ribera JM, Brune M 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 2012; 97(2): 310-317.

57 Claviez A, Canals C, Dierickx D, Stein J, Badell I, Pession A et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with recurrent and refractory Hodgkin lymphoma: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Blood 2009; 114(10): 2060-2067.
58 Genadieva-Stavrik S, Boumendil A, Dreger P, Peggs K, Briones J, Corradini P et al. Myeloablative versus reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma in recent years: a retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Ann Oncol 2016; 27(12): 2251-2257.

NCCN, 2021 [12].

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Pediatric Hodgkin Lymphoma: Version 3.2021.

Zielsetzung/Fragestellung

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz, hinsichtlich der Fragestellung zur spezifischen Therapie für Kinder und Jugendliche mit HL, wird die LL ergänzend dargestellt.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium unklar;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz beschrieben;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren beschrieben;
- Empfehlungen der Leitlinie sind nicht eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Aktualisierte Version vom 18. März 2021.

LoE/GoR

NCCN Categories of Evidence and Consensus	
Category 1	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

NCCN Categories of Preference	
Preferred intervention	Interventions that are based on superior efficacy, safety, and evidence; and, when appropriate, affordability.
Other recommended intervention	Other interventions that may be somewhat less efficacious, more toxic, or based on less mature data; or significantly less affordable for similar outcomes.
Useful in certain circumstances	Other interventions that may be used for selected patient populations (defined with recommendation).

All recommendations are considered appropriate.

Recommendations

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY
Treatment for Relapsed or Refractory Disease

- Consider the following when selecting re-induction or subsequent therapy:
  - Referral to a center with expertise given lack of data
  - Clinical trial enrollment
  - Primary therapy and prior RT exposure
  - Cumulative short- and long-term toxicity
  - Opportunity to harvest stem cells
  - Fertility preservation (option for some patients); refer to fertility clinic for further discussion when able prior to initiation of chemotherapy.
- Consider use of RT as part of therapy for relapsed/refractory disease.
- Additional options may be considered for patients over the age of 18, see NCCN Guidelines for Hodgkin Lymphoma.

Relapsed/Refractory Disease

	Re-Induction Therapy Options[b] (in alphabetical order)	Subsequent Therapy Options[d] (in alphabetical order)	Maintenance (post-transplant)
CHL	• Brentuximab vedotin + bendamustine[c,6] • Brentuximab vedotin + gemcitabine[c,7] • Brentuximab vedotin + nivolumab[c,8] • DHAP (dexamethasone, cytarabine, cisplatin) • GV (gemcitabine, vinorelbine)[c] • IEP-ABVD (ifosfamide, etoposide, prednisone; doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine)[9] • IGEV (ifosfamide, gemcitabine, vinorelbine)[10] • IV (Ifosfamide, vinorelbine)[11]	• Bortezomib, ifosfamide, + vinorelbine[12] • Nivolumab[c,e,13,14] • Pembrolizumab[c,e,f,15,16] • GDP (gemcitabine, dexamethasone, cisplatin)[17] • ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide)[18] • EPIC (etoposide, prednisolone, ifosfamide, cisplatin)[19]	Useful in certain circumstances, for select high-risk[g] patients: • Brentuximab vedotin[h,20]

References

[b] Reasonable to try multiple different re-induction regimens as needed prior to ASCR to minimize disease burden with a goal of achieving a metabolic CR prior to transplant.
[c] Should be considered in patients heavily pretreated (with platinum or anthracycline-based chemotherapy) or if a decrease in cardiac function is observed.
[d] Subsequent therapy options include re-induction options that were not previously used.
[e] Emerging data are showing utility as a re-induction option; consider for subsequent therapy if not previously used.
[f] Pembrolizumab is indicated for the treatment of pediatric patients with refractory CHL, or who have relapsed after 2 or more prior lines of therapy.
[g] High-risk: any patient with progressive disease, refractory disease, or relapse within 1 year of original diagnosis.
[h] For relapsed CHL, brentuximab vedotin is indicated for the treatment of adult patients after failure of autologous hematopoietic stem cell transplant (HSCT) or after failure of at least two prior multi-agent chemotherapy regimens in patients who are not auto-HSCT candidates. It is not currently approved for pediatric patients.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

PHL-E
2 OF 3

Version 3.2021, 03/18/21 © 2021 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

Hintergrund:

Relapsed or Refractory CHL

Although the outcomes for pediatric HL are excellent, approximately 10% of patients with early-stage disease and up to 25% of patients with advanced-stage disease experience relapse.[8,59,60] For patients with relapsed or refractory disease, treatment options include standard-dose chemotherapy (re-induction therapy), high-dose chemotherapy with ASCR, or novel approaches.[59] Re-induction regimens can be divided into four major categories.[59]

1) **Platinum-based regimens** including: DHAP[61] (dexamethasone, cytarabine, and cisplatin); EPIC[62] (etoposide, prednisolone, ifosfamide, and cisplatin); and GDP[63] (gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin). In a study of patients with relapsed/refractory (R/R) HL (n = 102; median age, 34 years; range, 21–64 years), the response rate after 2 cycles of DHAP was 89%.[61] In a retrospective study of 80 children with relapsed or primary refractory HL, treatment with the EPIC regimen (55% of patients received stem cell transplant after first relapse following EPIC regimen) resulted in a 5-year OS and progression-free survival (PFS) from relapse of 75.8% and 59.9%, respectively.[62] In a study of patients with R/R HL (n

= 23; median age, 36 years; range, 19–57 years) the response rate after 2 cycles of GDP was 69.5%.[63]

2) **Ifosfamide-/etoposide-based regimens** including: ICE[64] (ifosfamide, carboplatin, and etoposide); IEP-ABVD[65] (ifosfamide, etoposide, prednisone, doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine); IV[66] (ifosfamide, and vinorelbine); and a regimen composed of bortezomib and IV.[67] The ICE regimen was developed to decrease non-hematologic toxicities observed with cisplatin-containing regimens.[60,64] In a study of patients with primary refractory or relapsed HL (n = 65; median age, 27 years; range, 12–59 years), after treatment with 2 biweekly cycles of ICE, patients who responded to therapy received HDT/ASCR and IFRT. In this study, the response rate to ICE was 88% and the EFS for patients who underwent transplantation was 68%.[64]

In a study of patients with progressive or relapsed HL (n = 167; median age, 14.7 years; range, 4.3–24.5 years), patients were treated with 2 to 3 cycles of IEP alternating with 1 to 2 cycles of ABVD, and supplemented by additional chemotherapy.[65] Involved disease sites were also treated with individualized doses of RT. After 10 years, the DFS and OS rates were 62% and 75%, respectively.[65] This study also identified 3 risk groups defined as *progressive disease* on or within 3 months of primary treatment, which had the worst prognosis (DFS/OS rates of 41% and 51%, respectively); *early relapse* 3–12 months from primary treatment with improved OS (DFS/OS rates of 55% and 78%, respectively); and *late relapse* over 12 months from primary treatment, which had significantly better DFS (DFS/OS rates of 86% and 90%, respectively), even though this group did not receive stem cell transplantation in second CR.[59,65]

In a study evaluating the efficacy of the IV regimen, 66 patients younger than 30 years of age with R/R HL were treated with 2 cycles of IV.[66] The overall response rate (ORR) of 72% allowed most of the patients to

undergo subsequent stem cell transplantation.[66] It is worth noting that this regimen eliminates etoposide, a chemotherapeutic agent associated with secondary malignancy after transplantation.[66,68] Addition of bortezomib to the IV regimen does not improve anatomic CR after 2 cycles, but may improve the ORR at the completion of therapy.[67]

3) **Gemcitabine-based regimens** including: GV[69] (gemcitabine and vinorelbine); and IGEV[70] (ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine). The GV regimen was evaluated in heavily pretreated pediatric patients with R/R HL (n = 30; median age, 17.7 years; range, 10.7–29.4 years).[69] All patients had received at least 2 prior chemotherapy regimens and 17 patients had undergone prior autologous stem cell transplantation (ASCT). Overall, 19 of 25 patients had measurable responses for an observed response rate of 76%.[69] Patients who had received transplant before GV tended to respond to therapy over patients who had not received transplant.[69] In a study of 12 pediatric patients with primary refractory or relapsed HL (age range, 8–16 years), the ORR to IGEV was 100%, with 58% CRs and 42% PRs.[70] The 5-year second EFS and OS rates were 83.0% ± 11.0% and 90.0% ± 9.5%, respectively.[70]

4) **Targeted therapy and immunotherapy-based regimens** include brentuximab vedotin combined with bendamustine,[71] gemcitabine,[72] or nivolumab;[73] or single-agent nivolumab[74,75] or single-agent pembrolizumab.[76,77] In a group of heavily pretreated patients at least 18 years of age with R/R HL (n = 64) and anaplastic large cell lymphoma (n = 1), the safety and clinical activity of brentuximab vedotin and bendamustine was evaluated.[71] An overall response was achieved in 29 of 37 patients (78%).[71] In a COG study (AHOD1221), the safety and efficacy of brentuximab vedotin and gemcitabine was evaluated in children and young adults with primary refractory or early relapsed HL (n = 46; aged <30 years).[72] Of 42 evaluable patients, 24 (57%) had a CR within the first 4 cycles of treatment; 4 of 13 patients (31%%) with a PR or stable disease had all target lesions with Deauville scores of ≤2 after 4 cycles of treatment.[72] Using a Deauville score threshold of ≤3, 28 of 42 (67%) achieved a CR.

The combination of brentuximab vedotin and nivolumab, a human monoclonal PD-1–directed antibody, has been evaluated as initial salvage therapy in adult patients with R/R HL prior to ASCT with a CR rate of 61% after 4 cycles and no increase in toxicities compared to either agent alone.[78] For patients who underwent ASCT after the combination, the 2-year PFS was 91%.[79] In a phase II study of children and AYA patients with R/R HL (n = 44; median age range, 9–30 years), patients were treated with 4 cycles of brentuximab vedotin and nivolumab experienced complete metabolic response (CMR) and ORR of 59% and 82%, respectively (according to blinded independent central review).[73] No grade 3 or 4 immune mediated adverse events were observed.

Multiple studies have also demonstrated efficacy of nivolumab and pembrolizumab, another human monoclonal PD-1–directed antibody, in adult patients with R/R HL.[74-76] In a study evaluating the efficacy of pembrolizumab in pediatric patients with R/R PD-L1-positive solid tumors or lymphomas (n = 154 evaluable patients; median age, 13 years; interquartile range [IQR], 8–15 years), 9 of 15 patients with R/R HL achieved an objective response (60%).[77] In the phase III KEYNOTE-204 study, heavily pretreated adult patients with R/R CHL were randomized to receive either pembrolizumab or brentuximab vedotin (n = 300 evaluable patients; pembrolizumab arm, n = 148; brentuximab vedotin arm, n = 152; aged ≥18 years).[80] The median PFS in the pembrolizumab treatment arm was statistically longer than the brentuximab vedotin treatment arm (13.2 months vs. 8.3 months, respectively; HR, 0.65; 95% CI, 0.48–0.88; *P* = .00271).[80]

Because no randomized trials have been conducted to compare re-induction regimens, none of the regimens is considered to be superior to the other.[60] At this stage, desired qualities in a regimen are low toxicity and high efficacy, and other goals of therapy are to obtain cytoreduction/CR before transplant, and to harvest peripheral blood stem cells for ASCT.[59]

In general, two post-transplant treatment options may be considered including: 1) maintenance therapy with brentuximab vedotin (especially useful in patients with high-risk features including progressive disease, refractory disease, or relapse within 1 year of diagnosis);[81] and 2) RT consolidation after HDT/ASCR. Multiple studies support the addition of RT in the transplant setting by showing benefit for local tumor control and improved EFS/OS/disease-free survival (DFS).[60,82,83]

NCCN Recommendations for Relapsed or Refractory CHL

Histologic confirmation with biopsy is recommended before initiating treatment for relapsed or refractory disease. If the biopsy is negative, the panel recommends either observation with short-interval follow-up or additional workup if high index of suspicion. If the biopsy is positive, the panel recommends enrolling the patient in a clinical trial if available, and referral to or consulting with a center of expertise as several options exist for the treatment of R/R disease, and lack of data to support one regimen over another.

Typically, patients are treated with re-induction therapies, and after a PET/CT or PET/MRI assessment, if metabolic CR is observed (Deauville score ≤3), treatment can be followed up with HDT/ASCR with or without ISRT and with or without maintenance therapy. In general, RT is performed as consolidation after transplant. If unable to achieve a metabolic CR, RT may be used before transplant.

In certain cases, patients may avoid ASCR. These include patients with initial stages other than IIIB or IVB, patients who have no prior exposure to RT, patients with duration of first CR >1 year, and patients with no extranodal disease or B symptoms at relapse. In these patients, re-induction therapy plus ISRT may be considered for initial treatment of R/R HL.

After initial re-induction therapy, an assessment with PET/CT or PET/MRI is recommended to evaluate response. If PET-negative, patients may be observed with short-interval follow-up. If PET-positive, subsequent therapy options should be considered, including re-induction options that were not previously used.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 3 of 12, March 2021) am 10.03.2021

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Lymphoma] this term only
2	MeSH descriptor: [Hodgkin Disease] explode all trees
3	(germinoblastom* OR reticulolymphosarcom*):ti,ab,kw
4	hodgkin*:ti,ab,kw
5	((granulom* OR lymphogranulom*) NEAR/3 malignan*):ti,ab,kw
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Mar 2016 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 10.03.2021

#	Suchfrage
1	Hodgkin Disease[mh]
2	hodgkin*[tiab]
3	(granulom*[tiab] OR lymphogranulom*[tiab]) AND malignan*[tiab]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR

#	Suchfrage
	(clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR ((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))
6	(#5) AND ("2016/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
8	(#7) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 10.03.2021

#	Suchfrage
1	Lymphoma[mh:noexp]
2	Hodgkin Disease[mh]
3	germinoblastom*[tiab] OR reticulolymphosarcom*[tiab]
4	hodgkin*[tiab]
5	(granulom*[tiab] OR lymphogranulom*[tiab]) AND malignan*[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
8	(#7) AND ("2016/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Alberta Health Services (AHS).** Lymphoma [online]. Edmonton (CAN): AHS; 2019. [Zugriff: 10.03.2021]. (Clinical Practice Guideline; Band LYHE-002 Version 12). URL: https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe002-lymphoma.pdf.

2. **Amraee A, Evazi MR, Shakeri M, Roozbeh N, Ghazanfarpour M, Ghorbani M, et al.** Efficacy of nivolumab as checkpoint inhibitor drug on survival rate of patients with relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: a meta-analysis of prospective clinical study. Clin Transl Oncol 2019;21(8):1093-1103.

3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung eines Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) bei malignen Lymphomen (Interim-Staging) vom 19. Februar 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 10.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2199/2015-02-19_QS-PET-malig-Lymphome_BAnz.pdf.

4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung): in der Fassung vom 21. März 2006; veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 (S. 4 466); in Kraft getreten am 1. April 2006; geändert am 20. November 2020; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 19.02.2021 B6); in Kraft getreten am 20. Februar 2021 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 10.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2392/KHMe-RL_2020-11-20_iK-2021-02-20.pdf.

5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Juni 2017 - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom) [online]. Berlin (GER): GBA; 2017. [Zugriff: 10.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-272/2017-06-15_Geltende-Fassung_Nivolumab_nAWG_D-267.pdf.

6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Mai 2013 - Brentuximab Vedotin [online]. Berlin (GER): GBA; 2013. [Zugriff: 10.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-47/2013-05-16_Geltende-Fassung_Brentuximab%20Vedotin_D-037.pdf.

7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. November 2017 - Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Hodgin-Lymphom) [online]. Berlin (GER): GBA; 2017. [Zugriff: 10.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-292/2017-11-17_Geltende-Fassung_Pembrolizumab_nAWG_D-288.pdf.

8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. Januar 2017 - Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach autologer Stammzelltransplantation) [online]. Berlin (GER): GBA; 2017. [Zugriff: 10.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-256/2017-01-19_Geltende-Fassung_Brentuximab%20Vedotin_nAWG_D-253.pdf.

9. **Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH).** Hodgkin-Lymphom [online]. AWMF-Registernummer: 025/012. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2018. [Zugriff: 10.03.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-012l-S1_Hodgkin_Lymphom_2019-01.pdf.

10. **Goldkuhle M, Dimaki M, Gartlehner G, Monsef I, Dahm P, Glossmann JP, et al.** Nivolumab for adults with Hodgkin's lymphoma (a rapid review using the software RobotReviewer). Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2018(7):Cd012556. URL: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012556.pub2.

11. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten; S3-Leitlinie, Langversion 3.0 [online]. AWMF-Registernummer: 018/029. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2020. [Zugriff: 10.03.2021]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Hodgkin/Version_3/LL_Hodgkin_Lymphom_Langversion_3.0.pdf.

12. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Pediatric Hodgkin Lymphoma: Version 3.2021 [online]. 18.03.2021. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2021. [Zugriff: 23.03.2021]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ped_hodgkin.pdf.

13. **Zhang X, Chen L, Zhao Y, Yin H, Ma H, He M.** Safety and efficacy in relapsed or refractory classic Hodgkin's lymphoma treated with PD-1 inhibitors: a meta-analysis of 9 prospective clinical trials. Biomed Res Int 2019;2019:9283860.

14. **Zhou H, Fu X, Li Q, Niu T.** Safety and efficacy of anti-PD-1 monoclonal antibodies in patients with relapsed or refractory lymphoma: a meta-analysis of prospective clinic trails. Front Pharmacol 2019;10:387.