

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 26.05.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	35
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	39
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	42

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie KEYNOTE 087 (Kohorte 1 + Kohorte 2).....	16
Tabelle 1-9: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie Checkmate 205 (Kohorte B)	22
Tabelle 1-10: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten des GHSG Registers (Kohorte 1a + Kohorte 2b)	27
Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	37
Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	38
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	39
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	40
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	40
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	41
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	41

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AEOSI	Adverse Events of Special Interest (Spezifisches unerwünschtes Ereignis)
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
allo-SZT	Allogene Stammzelltransplantation
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
auto-SZT	Autologe Stammzelltransplantation
BV	Brentuximab Vedotin
CD30	Cluster of Differentiation 30 (Zelloberflächenantigen 30)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events
CR	Complete Remission (Komplette Remission)
DBL	Database Lock
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GHSG	German Hodgkin Study Group (Deutsche Hodgkin Studiengruppe)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HDCT	Hochdosismethotherapie
HL	Hodgkin-Lymphom
ICD	International Classification of Diseases (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IWG	International Working Group
KI	Konfidenzintervall
LQ	Lebensqualität
mg	Milligramm
n. a.	not available
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer
PD-1	Programmed Cell Death 1

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Cell Death-Ligand 2
PR	Partial Remission (Partielle Remission)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SZT	Stammzelltransplantation
TPS	Tumor Proportion Score
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	MSD SHARP & DOHME GMBH
Anschrift:	Lindenplatz 1, 85540 Haar

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Stefan Schulz
Position:	Director Market Access Onkologie & Immunologie
Adresse:	Lindenplatz 1 85540 Haar
Telefon:	+ 49 89 4561-1750
Fax:	+ 49 89 4561-1276
E-Mail:	stefan.schulz@msd.de

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Merck Sharp & Dohme Limited
Anschrift:	Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Vereinigtes Königreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Pembrolizumab (humanisierter monoklonaler „Anti-programmed Cell Death-1“- (PD-1)-Antikörper)
Handelsname:	KEYTRUDA® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
ATC-Code:	L01XC18
ATC-Code: Anatomical Therapeutic Chemical Code, mg: Milligramm; ml: Milliliter; PD-1: Programmed Cell Death 1	

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Pembrolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an den PD-1-Rezeptor bindet, und somit die Interaktion mit seinen Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert. Pembrolizumab verstärkt also die T-Zell-Reaktion einschließlich der Immunreaktion gegen den Tumor. Der Wirkmechanismus der PD-1 Antikörper unterscheidet sich grundlegend vom Wirkmechanismus anderer, in Deutschland zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms zugelassener Arzneimittel der Hauptgruppen I, II und III, da diesen vollkommen andere Zielstrukturen zugrunde liegen. Neben KEYTRUDA® (Pembrolizumab) zählt auch OPDIVO® (Nivolumab) zu den monoklonalen, humanisierten/humanen anti-PD-1-Antikörpern. Beide Arzneimittel agieren über den gleichen Wirkmechanismus, sie unterscheiden sich allerdings wesentlich hinsichtlich ihrer molekularen Struktur und Unterschiede im klinischen Profil sind somit nicht ausgeschlossen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die weiteren zur Behandlung des HL grundsätzlich zugelassenen Arzneimittel sind in Übereinstimmung mit der Recherche des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) genannt und werden in folgende Hauptgruppen unterteilt:

Hauptgruppe I – Chemotherapien: Bleomycinsulfat, Cyclophosphamid, Dacarbazin, Doxorubicinhydrochlorid, Etoposid, Ifosfamid, Lomustin, Procarbazin, Vinblastinsulfat, Vincristinsulfat, Vindesin

Hauptgruppe II – Glucocorticoide: Prednisolon, Prednison

Hauptgruppe III – Antikörper: Brentuximab Vedotin (Anti-CD30), Nivolumab

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
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.	02.05.2017	A
a: Angabe „A“ bis „Z“ auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; HL: Hodgkin-Lymphom		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt.	17.07.2015
KEYTRUDA [®] ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA [®] bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben ^a .	29.07.2016
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.	27.01.2017
<p>a: aktuelles Label gemäß formaler Labeländerung vom 27. Januar 2017: KEYTRUDA[®] ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1 %) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA[®] ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben.</p> <p>ALK: Anaplastische Lymphomkinase; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score</p>	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen HL nach Versagen einer Behandlung mit BV. <i>Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die für eine SZT in Frage kommen</i>	HDCT gefolgt von auto-SZT oder HDCT gefolgt von allo-SZT
	Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen HL nach Versagen einer Behandlung mit BV. <i>Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die nicht für eine SZT in Frage kommen</i>	Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
 allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; auto-SZT: autologen Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; HDCT: Hochdosischemotherapie; HL: Hodgkin-Lymphom

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Pembrolizumab (KEYTRUDA[®]) ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen HL bei Erwachsenen nach Versagen einer auto-SZT und einer Behandlung mit BV, oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

nicht in Frage kommt, angezeigt. Hierbei wird davon ausgegangen, dass die Patienten in der Drittlinie mit BV vorbehandelt wurden.

Die Therapieoptionen für die Viertlinie sind sehr limitiert. Die besten Behandlungseffekte können mit einer SZT erwartet werden. Daher wird wie folgt unterschieden:

- 1) Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die für eine SZT in Frage kommen
- 2) Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die nicht für eine SZT in Frage kommen

Beide Populationen umfassen auch Patienten, die bereits vor dem Versagen einer Therapie mit BV eine SZT erhalten hatten. Im Falle einer SZT nach dem Versagen einer Therapie mit BV handelt es sich dann um eine weitere SZT. Vor Durchführung einer SZT ist eine HDCT notwendig.

Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes für Patienten, die nicht für eine SZT in Frage kommen, umfasst neben Chemotherapie, Strahlentherapie und Best-Supportive-Care auch Nivolumab.

Am 12. August 2016 fand ein Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2016-B-086) mit dem G-BA statt. MSD folgt dem G-BA hinsichtlich der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) und wählt für das klassische HL bei Erwachsenen mit rezidivierender oder refraktärer Erkrankung nach Versagen einer Therapie mit BV unter Berücksichtigung der obigen Ergänzungen HDCT gefolgt von einer auto-SZT, oder HDCT gefolgt von einer allo-SZT als zVT für Patienten, die für eine SZT in Frage kommen, sowie Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien für Patienten, die nicht für eine SZT in Frage kommen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Insgesamt wurden zwei nicht randomisierte Studien für das in der vorliegenden Nutzenbewertung zu untersuchende Anwendungsgebiet identifiziert (KEYNOTE 087, Checkmate 205).

Die Studie KEYNOTE 087 ist eine offene, multizentrische, Phase-II-Zulassungsstudie mit zwei bewertungsrelevanten Kohorten (Kohorte 1 und Kohorte 2). Beide Kohorten untersuchen die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab sowohl bei Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die für eine SZT in Frage kommen, als auch bei Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die nicht für eine SZT in Frage kommen. Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten können Tabelle 1-8 entnommen werden.

Die Studie Checkmate 205 ist eine offene, multizentrische, Phase-II-Zulassungsstudie mit einer bewertungsrelevanten Kohorte (Kohorte B). Die Kohorte untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab sowohl bei Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die für eine SZT in Frage kommen, als auch bei Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die nicht für eine SZT in Frage kommen. Im vorliegenden Dossier werden die Gesamtstudienresultate dargestellt, da eine getrennte Auswertung nach diesen beiden Patientenpopulationen nicht publiziert vorliegt. Auf die Durchführung eines historischen Vergleichs zwischen der Studie KEYNOTE 087 und der Studie Checkmate 205 wird verzichtet, da die Behandlungsdauer der Studie Checkmate 205 nicht bekannt ist. Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten können Tabelle 1-9 entnommen werden.

Des Weiteren werden Ergebnisse des GHSG Registers herangezogen. Die Studiendatenbank der GHSG dokumentiert seit mehr als 30 Jahren diagnose-, therapie- und sicherheitsrelevante Informationen zu aktuell mehr als 22.000 Patienten mit HL. Die Behandlung der Patienten erfolgte ganz überwiegend in Deutschland und in deutlich geringerem Umfang auch in umliegenden europäischen Ländern wie Österreich, der Schweiz und Tschechien (WHO Stratum A). Die Grundgesamtheit der für diese Fragestellung relevanten Studienpopulation betrug 13.033 HL-Patienten. Insgesamt konnten 58 bewertungsrelevante Patienten identifiziert werden. Es wurden 50 Patienten mit einer auto-SZT (Kohorte 1a) und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

8 Patienten mit einer Salvage-Chemotherapie (Kohorte 2a) in der Vortherapie identifiziert. Beide Kohorten wurden retrospektiv gebildet und sind den Kohorten 1 und 2 der Studie KEYNOTE 087 ähnlich. Auf die Darstellung eines historischen Vergleichs zwischen der Studie KEYNOTE 087 und den GHSG Daten wird verzichtet, da die relevanten Patienten des Registers nicht mit BV gemäß der Fachinformation von Pembrolizumab vorbehandelt waren. Das liegt vor allem daran, dass BV erst seit 2012 in Europa zugelassen ist. Obwohl BV nicht Teil der Vortherapien war, ist anzunehmen, dass die große Anzahl an sehr intensiven Vorbehandlungen zu einer ähnlichen Palliativsituation wie in der Studie KEYNOTE 087 führte, so dass die Registerdaten den deutschen Versorgungskontext optimal abbilden. Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten können Tabelle 1-10 entnommen werden.

Somit erfolgt die Bewertung auf Grundlage der besten verfügbaren Evidenz zur oben genannten Fragestellung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse der Studie KEYNOTE 087

Tabelle 1-8: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie KEYNOTE 087 (Kohorte 1 + Kohorte 2)

Endpunkt	Studie: KEYNOTE 087 ^a					
	Kohorte 1 ^b			Kohorte 2 ^c		
	N ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	N ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^e in Monaten [95 %-KI]
Mortalität						
Gesamtüberleben	69	1 (1,4)	Not reached [-;-]	81	2 (2,5)	Not reached [-;-]
	Rate^e in % [95 %-KI]	Monat 6	98,6 [90,2; 99,8]	Rate^e in % [95 %-KI]	Monat 6	100,0 [100,0; 100,0]
		Monat 12	98,6 [90,2; 99,8]		Monat 12	97,0 [88,4; 99,2]
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ^f	69	19 (27,5)	13,7 [11,2; 13,7]	81	31 (38,3)	Not reached [7,6;-]
	Rate^e in % [95 %-KI]	Monat 6	77,0 [64,2; 85,7]	Rate^e in % [95 %-KI]	Monat 6	66,7 [54,4; 76,3]
		Monat 12	58,2 [32,2; 77,2]		Monat 12	52,9 [39,5; 64,6]
Bestes Ansprechen ^f	N ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	95 %-KI ^g	N ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	95 %-KI ^g
Objektive Ansprechrate (CR + PR)	69	51 (73,9)	[61,9; 83,7]	81	52 (64,2)	[52,8; 74,6]
Komplette Remission (CR)	69	15 (21,7)	[12,7; 33,3]	81	20 (24,7)	[15,8; 35,5]
Partielle Remission (PR)	69	36 (52,2)	[39,8; 64,4]	81	32 (39,5)	[28,8; 51,0]
Stabile Erkrankung	69	11 (15,9)	[8,2; 26,7]	81	10 (12,3)	[6,1; 21,5]
Progression	69	5 (7,2)	[2,4; 16,1]	81	17 (21,0)	[12,7; 31,5]
Nicht auswertbar	69	2 (2,9)	[0,4; 10,1]	81	2 (2,5)	[0,3; 8,6]
Morbidität						
EORTC QLQ-C30 Woche 24 Skala: 0-100 [je niedriger, desto besser]	N ^h	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)	N ^h	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)
Erschöpfung	48	42,6 (28,8)	-17,6 (3,6)	54	37,0 (27,1)	-14,8 (3,9)
Übelkeit und Erbrechen	48	11,8 (19,4)	-6,6 (3,1)	54	5,9 (12,6)	-3,1 (2,0)
Schmerzen	48	27,1 (32,0)	-14,2 (3,9)	54	23,5 (27,0)	-13,0 (3,7)
Dyspnoe	48	28,5 (26,6)	-13,2 (4,4)	54	22,2 (25,1)	-11,7 (3,2)
Schlaflosigkeit	48	29,9 (27,7)	-11,1 (4,0)	54	30,9 (28,9)	-14,8 (3,6)
Appetitverlust	48	22,2 (27,8)	-13,9 (3,8)	54	9,9 (20,1)	-5,6 (2,8)
Verstopfung	48	15,3 (26,6)	-8,3 (3,5)	54	18,5 (28,0)	-11,1 (3,1)
Diarrhö	48	7,6 (15,7)	0,0 (3,3)	54	8,0 (18,2)	-3,7 (2,7)
Finanzielle Schwierigkeiten	48	33,3 (37,0)	-9,0 (4,4)	54	28,4 (33,3)	-8,6 (3,8)
B-Symptomatik	N ^d	N ⁱ	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^d	N ⁱ	Patienten mit Ereignis n (%)
Rückgang der B-Symptomatik ^j	69	22	21 (95,5)	81	26	25 (96,2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie: KEYNOTE 087 ^a					
	Kohorte 1 ^b			Kohorte 2 ^c		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
EORTC QLQ-C30 Woche 24 Skala: 0-100 [je höher, desto besser]	N ^h	Mittelwert zu Studien- beginn (SD)	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)	N ^h	Mittelwert zu Studien- beginn (SD)	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)
Globaler Gesundheitsstatus/LQ	48	62,7 (23,1)	11,8 (3,8)	54	63,4 (20,7)	13,9 (2,8)
Körperliche Funktion	48	79,0 (19,9)	8,8 (2,4)	54	77,2 (21,5)	9,9 (2,8)
Rollenfunktion	48	69,4 (29,8)	15,3 (3,7)	54	69,8 (28,6)	14,5 (3,7)
Emotionale Funktion	48	66,5 (29,1)	15,6 (3,8)	54	76,7 (19,0)	9,3 (2,5)
Kognitive Funktion	48	81,6 (17,6)	2,4 (2,3)	54	86,7 (19,5)	5,6 (2,5)
Soziale Funktion	48	75,7 (27,1)	9,4 (3,7)	54	75,3 (26,6)	11,4 (3,7)
EuroQol-5D Woche 24	N ^h	Mittelwert zu Studien- beginn (SD)	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)	N ^h	Mittelwert zu Studien- beginn (SD)	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)
Visuelle Analogskala	50	68,8 (17,6)	9,6 (2,3)	57	71,2 (18,4)	10,1 (2,6)
Unerwünschte Ereignisse						
Zeit bis zum Eintreten eines unerwünschten Ereignisses	N ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	N ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]
Unerwünschte Ereignisse gesamt	69	68 (98,6)	0,3 [0,1; 1,3]	81	79 (97,5)	2,0 [0,4; 3,3]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	69	9 (13,0)	Not reached [-;-]	81	13 (16,0)	Not reached [-;-]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	69	18 (26,1)	Not reached [-;-]	81	21 (25,9)	Not reached [48,1;-]
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	69	5 (7,2)	Not reached [-;-]	81	4 (4,9)	Not reached [-;-]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ^k	69	16 (23,2)	Not reached [-;-]	81	11 (13,6)	Not reached [-;-]
Herzkrankungen ^k	69	5 (7,2)	Not reached [-;-]	81	4 (4,9)	Not reached [-;-]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths ^k	69	2 (2,9)	Not reached [-;-]	81	2 (2,5)	Not reached [-;-]
Endokrine Erkrankungen ^k	69	7 (10,1)	Not reached [-;-]	81	13 (16,0)	Not reached [48,1;-]
Augenerkrankungen ^k	69	6 (8,7)	Not reached [-;-]	81	8 (9,9)	Not reached [-;-]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ^k	69	41 (59,4)	21,1 [6,6; 39,1]	81	31 (38,3)	Not reached [38,9;-]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ^k	69	38 (55,1)	20,1 [9,6; -]	81	41 (50,6)	33,1 [15,0;-]
Leber- und Gallenerkrankungen ^k	69	0 (0,0)	Not reached [-;-]	81	3 (3,7)	Not reached [-;-]
Erkrankungen des Immunsystems ^k	69	3 (4,3)	Not reached [-;-]	81	6 (7,4)	Not reached [-;-]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen ^k	69	44 (63,8)	13,4 [9,1; 32,3]	81	41 (50,6)	35,6 [20,1;-]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen ^k	69	8 (11,6)	Not reached [-;-]	81	7 (8,6)	Not reached [-;-]
Untersuchungen ^k	69	16 (23,2)	Not reached [-;-]	81	22 (27,2)	Not reached [44,0;-]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen ^k	69	12 (17,4)	Not reached [-;-]	81	14 (17,3)	Not reached [-;-]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen ^k	69	33 (47,8)	38,4 [21,1; -]	81	23 (28,4)	Not reached [-;-]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) ^k	69	3 (4,3)	Not reached [-;-]	81	3 (3,7)	Not reached [-;-]
Erkrankungen des Nervensystems ^k	69	23 (33,3)	Not reached [42,1; -]	81	17 (21,0)	Not reached [-;-]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie: KEYNOTE 087 ^a					
	Kohorte 1 ^b			Kohorte 2 ^c		
Zeit bis zum Eintreten eines unerwünschten Ereignisses	N ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	N ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]
Psychiatrische Erkrankungen ^k	69	10 (14,5)	Not reached [-;-]	81	9 (11,1)	Not reached [-;-]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege ^k	69	5 (7,2)	Not reached [-;-]	81	5 (6,2)	Not reached [-;-]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse ^k	69	4 (5,8)	Not reached [-;-]	81	4 (4,9)	Not reached [-;-]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ^k	69	26 (37,7)	Not reached [32,4; -]	81	29 (35,8)	Not reached [-;-]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes ^k	69	28 (40,6)	Not reached [32,0; -]	81	29 (35,8)	57,1 [43,3;-]
Gefäßerkrankungen ^k	69	7 (10,1)	Not reached [-;-]	81	6 (7,4)	Not reached [-;-]
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt ^l	69	18 (26,1)	Not reached [-;-]	81	22 (27,2)	Not reached [48,1;-]
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse ^l	69	1 (1,4)	Not reached [-;-]	81	2 (2,5)	Not reached [-;-]
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) ^l	69	2 (2,9)	Not reached [-;-]	81	3 (3,7)	Not reached [48,1;-]
Hospitalisierung	N ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	95 %-KI ^g	N ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	95 %-KI ^g
Hospitalisierung ^m	69	9 (13,0)	[6,1; 23,3]	81	10 (12,3)	[6,1; 21,5]

a: Datenschnitt: 25. September 2016

b: Patienten mit Therapieversagen oder Krankheitsprogression nach auto-SZT sowie Rezidiv nach oder Therapieversagen unter anschließende Behandlung mit BV.

c: Patienten, bei denen die Salvage-Chemotherapie versagte, keine auto-SZT in Frage kam und ein Rezidiv nach oder Therapieversagen unter anschließender Behandlung mit BV eintrat.

d: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated

e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

f: Auswertung durch ein unabhängiges Review Komitee gemäß IWG-Kriterien

g: Exaktes Konfidenzintervall nach der Methode von Clopper und Pearson

h: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten für die Änderung zur Baseline Analyse.

i: Anzahl der Patienten mit vorhandenen B-Symptomen zu Studienbeginn.

j: Die Zeit, bis zum vollständigen Rückgang der B-Symptomatik, ist definiert als Differenz zwischen dem Datum der ersten Dosis und dem frühesten Datum, an dem keine B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust) mehr vorlagen, unabhängig von dem zukünftigen Ansprechen.

k: Spezifische unerwünschte Ereignisse: Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse

l: Spezifische unerwünschte Ereignisse: Immunvermittelte Unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

m: Hospitalisierungen, die am oder nach dem Tag der ersten Studienmedikation erfolgten, sind enthalten. Nach Beendigung der Behandlung wird jeder Patient für 90 Tage für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nachbeobachtet. Hospitalisierungen die im Zusammenhang mit einem unerwünschten Ereignis mit den PTs "Progression einer Neubildung", "Progression eines malignen Neoplasmas" und "Progression einer Erkrankung" stehen, sind ausgeschlossen.

AEOSI: Adverse Events of Special Interest; auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; CR: Complete Remission; CTCAE:

Common Terminology Criteria of Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; IWG: International Working Group; KI: Konfidenzintervall; LQ: Lebensqualität; PR: Partial Remission; PT: Preferred Term; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.

Ergebnisse der Kohorte 1

Gesamtüberleben

Die Kohorte 1 der Studie KEYNOTE 087 umfasst 69 Patienten, die vor dem Versagen einer Therapie mit BV eine auto-SZT erhielten. Von diesen ist bis zum Datum der letzten Nachbeobachtung ein Patient verstorben (1,4 %). Die mediane Überlebenszeit wurde nicht erreicht. Die Überlebensrate zu Monat 6 sowie zu Monat 12 beträgt jeweils 98,6 % (95 %-KI: [90,2; 99,8]).

Das vom unabhängigen Prüfkomitee anhand der IWG-Kriterien beurteilte mediane Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung beträgt 13,7 Monate. Bei 19 Patienten (27,5 %) trat ein Ereignis auf. Die Rate des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung liegt bei 77,0 % (95 %-KI: [64,2; 85,7]) zu Monat 6 und bei 58,2 % (95 %-KI: [32,2; 77,2]) zu Monat 12.

Die vom unabhängigen Prüfkomitee anhand der IWG-Kriterien beurteilte objektive Ansprechraten (primärer Endpunkt) erreichten 51 (73,9 %) der 69 Patienten. Davon erreichten 15 Patienten (21,7 %) eine komplette Remission und 36 Patienten (52,2 %) eine partielle Remission. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen beträgt 2,7 Monate und die mediane Dauer des Ansprechens beträgt 8,7 Monate. Die Anzahl der Patienten mit einer Dauer des Ansprechens ≥ 3 Monate lag bei 34 Patienten (66,7 %) und für ≥ 6 Monate bei 13 Patienten (25,5 %). Bei 11 Patienten (15,9 %) lag eine stabile Erkrankung vor während bei 5 Patienten (7,2 %) eine Progression auftrat. Die Daten von 2 Patienten (2,9 %) konnten nicht ausgewertet werden.

Krankheitssymptomatik

Für die EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung sowie Finanzielle Schwierigkeiten ist zu Woche 24 eine Verbesserung der Symptomatik im Vergleich zu Studienbeginn zu beobachten.

Eine zu Studienbeginn bei 22 Patienten vorhandene B-Symptomatik war zum Ende des Beobachtungszeitraums bei 21 Patienten (95,5 %) nicht mehr nachweisbar. Die mediane Zeit bis zur Auflösung der B-Symptomatik beträgt 0,7 Monate.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für alle EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen sowie für die Visuelle Analogskala des EQ-5D ist zu Woche 24 eine Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zu Studienbeginn zu beobachten.

Unerwünschte Ereignisse

Für 68 (98,6 %) der mit Pembrolizumab behandelten Patienten wurde ein unerwünschtes Ereignis berichtet. 9 Patienten (13,0 %) berichteten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, 18 Patienten (26,1 %) ein schweres unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad 3-5 und 5 Patienten (7,2 %) ein unerwünschtes Ereignis, welches zum Studienabbruch führte.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die häufigsten berichteten spezifischen unerwünschten Ereignisse nach SOC sind Infektionen und parasitäre Erkrankungen (44 Patienten [63,8 %]), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (41 Patienten [59,4 %]) und allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (38 Patienten [55,1 %]).

Für 18 (26,1 %) der mit Pembrolizumab behandelten Patienten wurde ein immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis (AEOSI) berichtet. 1 Patient (1,4 %) berichtete ein schwerwiegendes immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis und 2 Patienten (2,9 %) berichteten schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 3-5.

In Kohorte 1 der Studie KEYNOTE 087 traten bei 9 Patienten (13,0 %) Hospitalisierungen auf.

Ergebnisse der Kohorte 2***Gesamtüberleben***

Die Kohorte 2 der Studie KEYNOTE 087 umfasst 81 Patienten, die vor dem Versagen einer Therapie mit BV keine auto-SZT erhielten. Von diesen sind bis zum Datum der letzten Nachbeobachtung zwei Patienten verstorben (2,5 %). Die mediane Überlebenszeit wurde nicht erreicht. Die Überlebensrate beträgt 100 % (95 %-KI: [100,0; 100,0]) zu Monat 6 und 97,0 % (95 %-KI: [88,4; 99,2]) zu Monat 12.

Das vom unabhängigen Prüfkomitee anhand der IWG-Kriterien beurteilte mediane Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung wurde nicht erreicht. Bei 31 Patienten (38,3 %) trat ein Ereignis auf. Die Rate des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung liegt bei 66,7 % (95 %-KI: [54,4; 76,3]) zu Monat 6 und bei 52,9 % (95 %-KI: [39,5; 64,6]) zu Monat 12.

Die vom unabhängigen Prüfkomitee anhand der IWG-Kriterien beurteilte objektive Ansprechrate (primärer Endpunkt) erreichten 52 (64,2 %) der 81 Patienten. Davon erreichten 20 Patienten (24,7 %) eine komplette Remission und 32 Patienten (39,5 %) eine partielle Remission. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen beträgt 2,8 Monate und die mediane Dauer des Ansprechens wurde nicht erreicht. Die Anzahl der Patienten mit einer Dauer des Ansprechens ≥ 3 Monate lag bei 31 Patienten (59,6 %) und für ≥ 6 Monate bei 9 Patienten (17,3 %). Bei 10 Patienten (12,3 %) lag eine stabile Erkrankung vor während bei 17 Patienten (21,0 %) eine Progression auftrat. Die Daten von 2 Patienten (2,5 %) konnten nicht ausgewertet werden.

Krankheitssymptomatik

Für alle EORTC QLQ-C30 Symptomskalen ist zu Woche 24 eine Verbesserung der Symptomatik im Vergleich zu Studienbeginn zu beobachten.

Eine zu Studienbeginn bei 26 Patienten vorhandene B-Symptomatik war zum Ende des Beobachtungszeitraums bei 25 Patienten (96,2 %) nicht mehr nachweisbar. Die mediane Zeit bis zur Auflösung der B-Symptomatik beträgt 0,7 Monate.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Für alle EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen sowie für die Visuelle Analogskala des EQ-5D ist zu Woche 24 eine Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zu Studienbeginn zu beobachten.

Unerwünschte Ereignisse

Für 79 (97,5 %) der mit Pembrolizumab behandelten Patienten wurde ein unerwünschtes Ereignis berichtet. 13 Patienten (16,0 %) berichteten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, 21 Patienten (25,9 %) ein schweres unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad 3-5 und 4 Patienten (4,9 %) ein unerwünschtes Ereignis, welches zum Studienabbruch führte.

Die häufigsten berichteten spezifischen unerwünschten Ereignisse nach SOC sind Infektionen und parasitäre Erkrankungen (41 Patienten [50,6 %]) und allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (41 Patienten [50,6 %]).

Für 22 (27,2 %) der mit Pembrolizumab behandelten Patienten wurde ein immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis berichtet. 2 Patienten (2,5 %) berichteten ein schwerwiegendes immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis und 3 Patienten (3,7 %) berichteten schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 3-5.

In Kohorte 1 der Studie KEYNOTE 087 traten bei 10 Patienten (12,3 %) Hospitalisierungen auf.

Ergebnisse der Studie Checkmate 205

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie Checkmate 205 (Kohorte B)

Endpunkt	Studie: Checkmate 205 ^a		
	Kohorte B ^b		
	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]
Mortalität			
Gesamtüberleben	80	3 (3,8)	Not reached [-;-]
	Rate^d in % [95 %-KI]	Monat 6	98,7 [91,0; 99,8]
		Monat 12	n.a. [n.a.; n.a.]
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ^e	80	24 (30,0)	10,0 [8,4; -]
	Rate^d in % [95 %-KI]	Monat 6	76,9 [64,9; 85,3]
		Monat 12	n.a. [n.a.; n.a.]
Bestes Ansprechen ^c	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	95 %-KI^f
Objektive Ansprechrates (CR + PR)	80	53 (66,3)	[54,8; 76,4]
Komplette Remission (CR)	80	7 (8,8)	[3,6; 17,2]
Partielle Remission (PR)	80	46 (57,5)	[45,9; 68,5]
Stabile Erkrankung	80	18 (22,5)	[13,9; 33,2]
Progression	80	6 (7,5)	[2,8; 15,6]
Nicht auswertbar	80	3 (3,8)	[0,8; 10,6]
Morbidität			
EORTC QLQ-C30 Woche 25 Skala: 0-100 [je niedriger, desto besser]	N ^g	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)
Erschöpfung	51	27,0 (28,9)	-9,8 (3,3)
Übelkeit und Erbrechen	51	4,4 (14,3)	-1,7 (2,2)
Schmerzen	51	18,4 (21,5)	-7,8 (3,6)
Dyspnoe	51	23,1 (30,0)	-6,8 (3,4)
Schlaflosigkeit	51	29,8 (32,2)	-4,9 (3,9)
Appetitverlust	51	21,8 (30,3)	-7,5 (3,6)
Verstopfung	51	11,6 (22,9)	-2,7 (4,0)
Diarrhö	51	10,7 (25,2)	-2,0 (3,1)
Finanzielle Schwierigkeiten	51	35,6 (36,1)	-5,4 (5,1)
B-Symptomatik	N ^c	N ^h	Patienten mit Ereignis n (%)
Rückgang der B-Symptomatik ⁱ	80	18	16 (88,9)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie: Checkmate 205 ^a		
	Kohorte B ^b		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
EORTC QLQ-C30 Woche 25 Skala: 0-100 [je höher, desto besser]	N^g	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)
Globaler Gesundheitsstatus/LQ	51	65,2 (25,2)	9,4 (3,0)
Körperliche Funktion	51	77,6 (24,9)	7,1 (2,8)
Rollenfunktion	51	69,8 (33,1)	7,1 (3,1)
Emotionale Funktion	51	78,1 (21,6)	5,7 (2,9)
Kognitive Funktion	51	87,1 (17,9)	-1,0 (2,8)
Soziale Funktion	51	72,7 (28,6)	4,8 (3,8)
EuroQoL-5D Woche 33	N^g	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)
Visuelle Analogskala	44	62,0 (30,0)	18,0 (n.a.)
Unerwünschte Ereignisse			
Zeit bis zum Eintreten eines unerwünschten Ereignisses	N^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit^d in Monaten [95 %-KI]
Unerwünschte Ereignisse gesamt	80	79 (98,8)	n.a.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	80	20 (25,0)	n.a.
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	80	33 (41,3)	n.a.
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	80	3 (3,8)	n.a.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ^{i,k}	80	17 (21,3)	n.a.
Herzerkrankungen ^{j,k}	80	8 (10,0)	n.a.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths ^{j,k}	80	5 (6,3)	n.a.
Endokrine Erkrankungen ^{j,k}	80	14 (17,5)	n.a.
Augenerkrankungen ^{i,k}	80	13 (16,3)	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ^{j,k}	80	51 (63,8)	n.a.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ^{i,k}	80	54 (67,5)	n.a.
Leber- und Gallenerkrankungen ^{j,k}	80	3 (3,8)	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems ^{j,k}	80	3 (3,8)	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen ^{i,k}	80	61 (76,3)	n.a.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen ^{j,k}	80	18 (22,5)	n.a.
Untersuchungen ^{i,k}	80	39 (48,8)	n.a.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen ^{j,k}	80	22 (27,5)	n.a.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen ^{i,k}	80	35 (43,8)	n.a.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie: Checkmate 205 ^a		
	Kohorte B ^b		
	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]
Zeit bis zum Eintreten eines unerwünschten Ereignisses			
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) ^j	80	8 (10,0)	n.a.
Erkrankungen des Nervensystems ^{j,k}	80	31 (38,8)	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen ^{j,k}	80	12 (15,0)	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege ^{j,k}	80	3 (3,8)	n.a.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse ^{j,k}	80	5 (6,3)	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ^{j,k}	80	44 (55,0)	n.a.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes ^{j,k}	80	40 (50,0)	n.a.
Gefäßerkrankungen ^{j,k}	80	14 (17,5)	n.a.
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt	n.a.	n.a.	n.a.
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	n.a.	n.a.	n.a.
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	n.a.	n.a.	n.a.
		Patienten mit Ereignis n (%)	95 %-KI ^e
Hospitalisierung	N ^c		
Hospitalisierung ^l	n.a.	n.a.	n.a.

a: Datenschnitt: 20. August 2015
b: Patienten mit Therapieversagen oder Krankheitsprogression nach auto-SZT sowie Rezidiv nach oder Therapieversagen unter anschließender Behandlung mit BV.
c: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Auswertung durch ein unabhängiges Review Komitee gemäß IWG-Kriterien
f: Exaktes Konfidenzintervall nach der Methode von Clopper und Pearson
g: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten für die Änderung zur Baseline Analyse.
h: Anzahl der Patienten mit vorhandenen B-Symptomen zu Studienbeginn.
i: Die Zeit, bis zum vollständigen Rückgang der B-Symptomik, ist definiert als Differenz zwischen dem Datum der ersten Dosis und dem frühesten Datum, an dem keine B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust) mehr vorlagen, unabhängig von dem zukünftigen Ansprechen.
j: Spezifische unerwünschte Ereignisse: Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse
k: DBL für die unerwünschten Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse: 09. Februar 2016
k: Spezifische unerwünschte Ereignisse: Immunvermittelte Unerwünschte Ereignisse (AEOSI)
l: Hospitalisierungen, die am oder nach dem Tag der ersten Studienmedikation erfolgten, sind enthalten. Nach Beendigung der Behandlung wird jeder Patient für 90 Tage für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nachbeobachtet. Hospitalisierungen die im Zusammenhang mit einem unerwünschten Ereignis mit den PTs "Progression einer Neubildung", "Progression eines malignen Neoplasmas" und "Progression einer Erkrankung" stehen, sind ausgeschlossen.
AEOSI: Adverse Events of Special Interest; auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; CR: Complete Remission; CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; DBL: Database Lock; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; IWG: International Working Group; KI: Konfidenzintervall; LQ: Lebensqualität; n.a.: not available; PR: Partial Remission; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.

Ergebnisse der Kohorte B**Gesamtüberleben**

Die Kohorte B der Studie Checkmate 205 umfasst 80 Patienten, die vor dem Versagen einer Therapie mit BV eine auto-SZT erzielten. Von diesen sind bis zum Datum der letzten Nachbeobachtung drei Patienten verstorben (3,8 %). Die mediane Überlebenszeit wurde nicht

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

erreicht. Die Überlebensrate beträgt 98,7 % (95 %-KI: [91,0; 99,8]) zu Monat 6. Daten zu Monat 12 liegen nicht vor.

Das vom unabhängigen Prüfkomitee anhand der IWG-Kriterien beurteilte mediane Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung beträgt 10,0 Monate. Bei 24 Patienten (30,0 %) trat ein Ereignis auf. Die Rate des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung liegt bei 76,9 % (95 %-KI: [64,9; 85,3]) zu Monat 6. Daten zu Monat 12 liegen nicht vor.

Die vom unabhängigen Prüfkomitee anhand der IWG-Kriterien beurteilte objektive Ansprechraten (primärer Endpunkt) erreichten 53 (66,3 %) der 80 Patienten. Davon erreichten 7 Patienten (8,8 %) eine komplette Remission und 46 Patienten (57,5 %) eine partielle Remission. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen beträgt 2,1 Monate und die mediane Dauer des Ansprechens beträgt 7,8 Monate. Die Anzahl der Patienten mit einer Dauer des Ansprechens ≥ 3 Monate lag bei 38 Patienten (71,7 %) und für ≥ 6 Monate bei 14 Patienten (26,4 %). Bei 18 Patienten (22,5 %) lag eine stabile Erkrankung vor während bei 6 Patienten (7,5 %) eine Progression auftrat. Die Daten von 3 Patienten (3,8 %) konnten nicht ausgewertet werden.

Krankheitssymptomatik

Für alle EORTC QLQ-C30 Symptomskalen ist zu Woche 25 eine Verbesserung der Symptomatik im Vergleich zu Studienbeginn zu beobachten.

Eine zu Studienbeginn bei 18 Patienten vorhandene B-Symptomatik war zum Ende des Beobachtungszeitraums bei 16 Patienten (88,9 %) nicht mehr nachweisbar. Die mediane Zeit bis zur Auflösung der B-Symptomatik beträgt 1,9 Monate.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualität (LQ), Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion sowie für die Visuelle Analogskala des EQ-5D ist zu Woche 33 eine Verbesserung der Symptomatik im Vergleich zu Studienbeginn zu beobachten.

Unerwünschte Ereignisse

Für 79 (98,8 %) der mit Pembrolizumab behandelten Patienten wurde ein unerwünschtes Ereignis berichtet. 20 Patienten (25,0 %) berichteten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, 33 Patienten (41,3 %) ein schweres unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad 3-5 und 3 Patienten (3,8 %) ein unerwünschtes Ereignis, welches zum Studienabbruch führte.

Die häufigsten berichteten spezifischen unerwünschten Ereignisse nach SOC sind Infektionen und parasitäre Erkrankungen (61 Patienten [76,3 %]), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (54 Patienten [67,5 %]), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (51 Patienten [63,8 %]), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (44 Patienten [55,0 %]) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (40 Patienten [50,0 %]).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die Studie Checkmate 205 werden keine Ergebnisse für die immunvermittelten unerwünschten Ereignisse sowie für die Hospitalisierungen berichtet, da für diese Endpunkte keine Ergebnisse verfügbar sind.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse des GHSG Registers

Tabelle 1-10: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten des GHSG Registers (Kohorte 1a + Kohorte 2b)

Endpunkt	Studie: GHSG Register ^a					
	Kohorte 1a ^b			Kohorte 2a ^c		
	N ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	N ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^e in Monaten [95 %-KI]
Mortalität						
Gesamtüberleben	50	31 (62,0)	33,2 [20,9; 61,9]	8	7 (87,5)	27,1 [1,8; 68,1]
	Rate^e in % [95 %-KI]	Monat 6 Monat 12	91,8 [84,2; 99,5] 69,4 [56,5; 82,3]	Rate^e in % [95 %-KI]	Monat 6 Monat 12	62,5 [29,0; 96,0] 62,5 [29,0; 96,0]
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ^f	50	43 (86,0)	10,8 [8,6; 15,5]	8	8 (100,0)	7,7 [1,4; 20,6]
	Rate^e in % [95 %-KI]	Monat 6 Monat 12	77,6 [65,9; 89,2] 44,9 [31,0; 58,8]	Rate^e in % [95 %-KI]	Monat 6 Monat 12	50,0 [15,4; 84,6] 50,0 [15,4; 84,6]
Bestes Ansprechen^f						
	N ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	95 %-KI ^g	N ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	95 %-KI ^g
Objektive Ansprechrate (CR + PR)	50	15 (30,0)	[17,9; 44,6]	8	3 (37,5)	[8,5; 75,5]
Komplette Remission (CR)	50	11 (22,0)	[11,5; 36,0]	8	3 (37,5)	[8,5; 75,5]
Partielle Remission (PR)	50	4 (8,0)	[2,2; 19,2]	8	0 (0,0)	[0,0; 36,9]
Stabile Erkrankung	50	1 (2,0)	[0,1; 10,6]	8	0 (0,0)	[0,0; 36,9]
Progression	50	16 (32,0)	[19,5; 46,7]	8	3 (37,5)	[8,5; 75,5]
Nicht auswertbar	50	18 (36,0)	[22,9; 50,8]	8	2 (25,0)	[3,2; 65,1]
Morbidität						
EORTC QLQ-C30 Woche 24 Skala: 0-100 [je niedriger, desto besser]	N ^h	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)	N ^h	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)
Erschöpfung	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Übelkeit und Erbrechen	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Schmerzen	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Dyspnoe	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Schlaflosigkeit	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Appetitverlust	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Verstopfung	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Diarrhö	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Finanzielle Schwierigkeiten	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
B-Symptomatik						
	N ^d	N ⁱ	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^d	N ⁱ	Patienten mit Ereignis n (%)
Rückgang der B-Symptomatik ^j	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie: GHSR Register ^a					
	Kohorte 1a ^b			Kohorte 2a ^c		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
EORTC QLQ-C30 Woche 24 Skala: 0-100 [je höher, desto besser]	N^h	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)	N^h	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)
Globaler Gesundheitsstatus/LQ	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Körperliche Funktion	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Rollenfunktion	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Emotionale Funktion	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Kognitive Funktion	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Soziale Funktion	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
EuroQol-5D Woche 24	N^h	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)	N^h	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)
Visuelle Analogskala	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Unerwünschte Ereignisse						
Zeit bis zum Eintreten eines unerwünschten Ereignisses	N^k	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit^e in Monaten [95 %-KI]	N^k	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit^e in Monaten [95 %-KI]
Unerwünschte Ereignisse gesamt	12	11 (91,7)	n.a.	3	2 (66,7)	n.a.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	12	n.a.	n.a.	3	n.a.	n.a.
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	12	11 (91,7)	n.a.	3	2 (66,7)	n.a.
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	12	n.a.	n.a.	3	n.a.	n.a.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ^l	12	9 (75,0)	n.a.	3	2 (66,7)	n.a.
Herzkrankungen ^l	12	1 (8,3)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths ^l	12	0 (0,0)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Endokrine Erkrankungen ^l	12	0 (0,0)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Augenerkrankungen ^l	12	0 (0,0)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ^l	12	1 (8,3)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ^l	12	0 (0,0)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Leber- und Gallenerkrankungen ^l	12	1 (8,3)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems ^l	12	0 (0,0)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen ^l	12	2 (16,7)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen ^l	12	0 (0,0)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Untersuchungen ^l	12	0 (0,0)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen ^l	12	0 (0,0)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen ^l	12	0 (0,0)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) ^l	12	0 (0,0)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Erkrankungen des Nervensystems ^l	12	0 (0,0)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie: GHSg Register ^a					
	Kohorte 1a ^b			Kohorte 2a ^c		
	Zeit bis zum Eintreten eines unerwünschten Ereignisses	Patienten mit Ereignis	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	N ^{d,l}	Patienten mit Ereignis	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]
N ^{d,k}		n (%)	n (%)		n (%)	
Psychiatrische Erkrankungen ^l	12	0 (0,0)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege ^l	12	0 (0,0)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse ^l	12	0 (0,0)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ^l	12	0 (0,0)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes ^l	12	0 (0,0)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Gefäßerkrankungen ^l	12	0 (0,0)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt ^m	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse ^m	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) ^m	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Hospitalisierung	N ⁿ	Patienten mit Ereignis n (%)	95 %-KI ^g	N ⁿ	Patienten mit Ereignis n (%)	95 %-KI ^g
Hospitalisierung ^o	3	3 (100,0)	n.a.	0	0 (0,0)	n.a.

a: Datum des Datenschnitts: nicht verfügbar, da die Daten aus einer Reihe von verschiedenen Studien stammen
b: Patienten mit Therapieversagen oder Krankheitsprogression nach auto-SZT sowie Rezidiv oder Therapieversagen nach mindestens drei vorherigen Therapielinien einschließlich BV.
c: Patienten, bei denen die Salvage-Chemotherapie versagte, keine auto-SZT in Frage kam und ein Rezidiv oder Therapieversagen nach mindestens drei vorherigen Therapielinien einschließlich BV eintrat.
d: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
f: Auswertung durch lokalen Prüfarzt oder GHSg-Studienarzt auf der Grundlage der Ergebnisse der Re-Staging CT-Aufnahmen gemäß GHSg-Kriterien
g: Exaktes Konfidenzintervall nach der Methode von Clopper und Pearson
h: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten für die Änderung zur Baseline Analyse.
i: Anzahl der Patienten mit vorhandenen B-Symptomen zu Studienbeginn.
j: Die Zeit, bis zum vollständigen Rückgang der B-Symptomatik, ist definiert als Differenz zwischen dem Datum der ersten Dosis und dem frühesten Datum, an dem keine B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust) mehr vorlagen, unabhängig von dem zukünftigen Ansprechen.
k: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated. Für nur eine begrenzte Anzahl von behandelten Patienten wurden unerwünschte Ereignisse gesammelt und in medizinischen Berichten und anderen schriftlichen Dokumenten gemeldet. Fehlende Informationen und das Fehlen von unerwünschten Ereignissen sind Störfaktoren und die Ergebnisse über unerwünschte Ereignisse müssen als verzerrt betrachtet werden (Reporting Bias).
l: Spezifische unerwünschte Ereignisse: Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse
m: Spezifische unerwünschte Ereignisse: Immunvermittelte Unerwünschte Ereignisse (AEOSI)
n: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated. Für nur eine begrenzte Anzahl von behandelten Patienten wurden Hospitalisierungen gesammelt und in medizinischen Berichten und anderen schriftlichen Dokumenten gemeldet. Fehlende Informationen und das Fehlen von Hospitalisierungen sind Störfaktoren und die Ergebnisse über Hospitalisierungen müssen als verzerrt betrachtet werden (Reporting Bias).
o: Es sind alle Hospitalisierungen enthalten, die in medizinischen Berichten und anderen schriftlichen Dokumenten gemeldet wurden und die nach dem Datum der Progression von HL aufgetreten sind.
AEOSI: Adverse Events of Special Interest; auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; CR: Complete Remission; CT: Computertomographie; CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; GHSg: German Hodgkin Study Group; HL: Hodgkin-Lymphom; IWG: International Working Group; KI: Konfidenzintervall; LQ: Lebensqualität; n.a.: not available; PR: Partial Remission; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.

Ergebnisse der Kohorte 1a

Gesamtüberleben

Die Kohorte 1a der Studiendatenbank der GHSG umfasst 50 Patienten, die eine auto-SZT in der Vortherapie erhielten. Von diesen sind bis zum Datum der letzten Nachbeobachtung 31 Patienten verstorben (62,0 %). Die mediane Überlebenszeit beträgt 33,2 Monate. Die Überlebensrate beträgt 91,8 % (95 %-KI: [84,2; 99,5]) zu Monat 6 und 69,4 % (95 %-KI: [56,5; 82,3]) zu Monat 12.

Das vom lokalen Prüfarzt oder GHSG-Studienarzt anhand der GHSG-Kriterien beurteilte mediane Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung beträgt 10,8 Monate. Bei 43 Patienten (86,0 %) trat ein Ereignis auf. Die Rate des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung liegt bei 77,6 % (95 %-KI: [65,9; 89,2]) zu Monat 6 und bei 44,9 % (95 %-KI: [31,0; 58,8]) zu Monat 12.

Die vom lokalen Prüfarzt oder GHSG-Studienarzt anhand der GHSG-Kriterien beurteilte objektive Ansprechrquote erreichten 15 Patienten (30,0 %). Davon erreichten 11 Patienten (22,0 %) eine komplette Remission und 4 Patienten (8,0 %) eine partielle Remission. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen, die mediane Dauer des Ansprechens sowie die Anzahl der Patienten mit einer Dauer des Ansprechens ≥ 3 bzw. ≥ 6 Monate wurden nicht erhoben. Bei einem Patienten (2,0 %) lag eine stabile Erkrankung vor während bei 16 Patienten (32,0 %) eine Progression auftrat. Die Daten von 18 Patienten (36,0 %) konnten nicht ausgewertet werden.

Krankheitssymptomatik

Daten zur Krankheitssymptomatik über den EORTC QLQ-C30 Fragebogen wurden nicht erhoben. Daten zur B-Symptomatik wurden nicht routinemäßig erhoben, so dass eine Darstellung nicht möglich ist.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Daten zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität über den EORTC QL-C30 Fragebogen sowie über die Visuelle Analogskala des EQ-5D wurden nicht erhoben.

Unerwünschte Ereignisse

Für 11 (91,7 %) der Patienten mit einer auto-SZT in der Vortherapie wurde ein unerwünschtes Ereignis berichtet. 11 Patienten (91,7 %) berichteten ein schweres unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad 3-5. Daten zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie zu den unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch führten, wurden nicht erhoben.

Das am häufigsten berichtete spezifische unerwünschte Ereignis nach SOC ist die Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems (9 Patienten [75,0 %]). Daten zu den immunvermittelten unerwünschten Ereignissen wurden nicht erhoben. In Kohorte 1a des GHSG Registers wurde für 3 Patienten eine Hospitalisierung im Rahmen der Studiendokumentation für

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unerwünschte Ereignisse dokumentiert. Bei allen 3 Patienten (100,0 %) traten Hospitalisierungen auf.

Ergebnisse der Kohorte 2a***Gesamtüberleben***

Die Kohorte 2a der Studiendatenbank der GHSG umfasst 8 Patienten, die eine Salvage-Chemotherapie in der Vortherapie erhielten. Von diesen sind bis zum Datum der letzten Nachbeobachtung 7 Patienten verstorben (87,5 %). Die mediane Überlebenszeit beträgt 27,1 Monate. Die Überlebensrate beträgt jeweils 62,5 % (95 %-KI: [29,0; 96,0]) zu Monat 6 sowie zu Monat 12.

Das vom lokalen Prüfarzt oder GHSG-Studienarzt anhand der GHSG-Kriterien beurteilte mediane Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung beträgt 7,7 Monate. Bei 8 Patienten (100,0 %) trat ein Ereignis auf. Die Rate des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung liegt jeweils bei 50,0 % (95 %-KI: [15,4; 84,6]) zu Monat 6 sowie zu Monat 12.

Die vom lokalen Prüfarzt oder GHSG-Studienarzt anhand der GHSG-Kriterien beurteilte objektive Ansprechraten erreichten 3 Patienten (37,5 %). Bei allen drei Patienten handelte es sich um eine komplette Remission. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen, die mediane Dauer des Ansprechens sowie die Anzahl der Patienten mit einer Dauer des Ansprechens ≥ 3 bzw. ≥ 6 Monate wurden nicht erhoben. Bei keinem Patienten lag eine stabile Erkrankung vor während bei 3 Patienten (37,5 %) eine Progression auftrat. Die Daten von 2 Patienten (25,0 %) konnten nicht ausgewertet werden.

Krankheitssymptomatik

Daten zur Krankheitssymptomatik über den EORTC QLQ-C30 Fragebogen wurden nicht erhoben. Daten zur B-Symptomatik wurden nicht routinemäßig erhoben, so dass eine Darstellung nicht möglich ist.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Daten zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität über den EORTC QLQ-C30 Fragebogen sowie über die Visuelle Analogskala des EQ-5D wurden nicht erhoben.

Unerwünschte Ereignisse

Für 2 (66,7 %) der Patienten mit einer Salvage-Chemotherapie in der Vortherapie wurde ein unerwünschtes Ereignis berichtet. 2 Patienten (66,7 %) berichteten ein schweres unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad 3-5. Daten zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie zu den unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch führten, wurden nicht erhoben.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das am häufigsten berichtete spezifische unerwünschte Ereignis nach SOC ist die Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems (2 Patienten [66,7 %]).

Daten zu den immunvermittelten unerwünschten Ereignissen wurden nicht erhoben. In Kohorte 2a des GHSR Registers wurde für keinen Patienten eine Hospitalisierung im Rahmen der Studiendokumentation für Unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Geben Sie in Tabelle 1-11 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen HL nach Versagen einer Behandlung mit BV. <i>Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die für eine SZT in Frage kommen</i>	ja
	Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen HL nach Versagen einer Behandlung mit BV. <i>Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die nicht für eine SZT in Frage kommen</i>	
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. BV: Brentuximab Vedotin; HL: Hodgkin-Lymphom; SZT: Stammzelltransplantation.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Jährlich erleben in Deutschland mehr als 60% der Patienten mit klassischem HL ein Fortschreiten ihrer Erkrankung nach einer Drittlinien-Behandlung mit BV (vgl. Modul 3, Abschnitt 3.2.4). Patienten mit klassischem HL haben nach Drittlinienbehandlung ein mittleres Alter von 39 Jahren. Gut 30 % versterben innerhalb eines Jahres. Bei nahezu allen Patienten mit klassischem HL liegen Alterationen des PD-L1/PD-L2 Genorts auf Chromosom 9p24.1 vor, dem spezifischen Angriffsort von Pembrolizumab. In diesem speziellen, weit fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung sind nach unseren Informationen in der näheren Zukunft keine Daten mit höherer Evidenzstufe zu erwarten. MSD reicht mit der einarmigen Zulassungsstudie KEYNOTE 087 somit den Nachweis der besten verfügbaren Evidenzstufe ein.

In der Studie KEYNOTE 087 wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pembrolizumab bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem HL nach Versagen einer auto-SZT und einer Behandlung mit BV, oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, über einen Zeitraum von 11,3 Monaten (Kohorte 1) bzw. 10,6 Monate (Kohorte 2) untersucht. Der Zusatznutzen ergibt sich, da umfassende Daten zu allen vier AMNOG relevanten Dimensionen für diese seltene und lebensbedrohliche Erkrankung zur Verfügung stehen:

- Nach 12 Monaten leben unter Pembrolizumab noch 147 von 150 Patienten, das sind 98 % der Patienten. Ein Ergebnis, dass im deutschen Versorgungskontext bis dato noch nie erreicht wurde.
- Ein schweres unerwünschtes Ereignis wurde bei einem Viertel der Patienten beobachtet. Der Großteil dieser Ereignisse war medizinisch gut behandelbar: nur 9 der 150 Patienten mussten die Studien wegen einem unerwünschten Ereignis abbrechen.
- Für 14 der 15 EORTC QLQ-C30 Symptom- bzw. Funktionsskalen sowie für die Visuelle Analogskala des EQ-5D ist zu Woche 24 eine Verbesserung der Krankheitssymptomatik bzw. Lebensqualität im Vergleich zu Studienbeginn zu beobachten.
- Die zu Studienbeginn vorhandene B-Symptomatik, die zu den typischen patientenrelevanten Krankheitssymptomen von HL Patienten zählt, war bei 46 von 48 Patienten nicht mehr nachweisbar.

In der Gesamtschau ergibt sich somit für Pembrolizumab bei Erwachsenen mittels bestverfügbarer Evidenz ein **Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem HL nach Versagen einer auto-SZT und einer Behandlung mit BV, oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mit Pembrolizumab ist nun eine wirksame und verhältnismäßig gut verträgliche Therapieoption zur Behandlung dieser seltenen und lebensbedrohlichen Erkrankung verfügbar, für die trotz der positiven Entwicklungen und Heilungschancen die Therapiemöglichkeiten bisher sehr eingeschränkt sind.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Das HL kommt vor allem bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen vor, kann aber in jedem Alter auftreten. Die Kodierung gemäß ICD-10 lautet: C81 „Hodgkin-Lymphom [Lymphogranulomatose]“. Neben charakteristischen Antigenen tragen fast alle Patienten mit klassischem HL Alterationen in den PD-L1 und PD-L2 Genorten. Eine Patientenselektion durch immunhistochemische PD-L1 Testung bzw. durch Testung auf eine Chromosom 9p24-Alteration ist beim klassischen HL aufgrund der Häufigkeit dieser Alteration nicht angezeigt.

Die aktuelle Nutzenbewertung von Pembrolizumab bei Erwachsenen mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem HL umfasst Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV.

Nach mindestens 3 vorherigen Therapielinien ist die weitere Behandlung der Patienten mit HL abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der vorangegangenen Therapien, Begleiterkrankungen und dem Therapiewunsch des Patienten. Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten in der Drittlinie mit BV vorbehandelt wurden.

Pembrolizumab (KEYTRUDA[®]) ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen HL bei Erwachsenen nach Versagen einer auto-SZT und einer Behandlung mit BV, oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Behandlungsoptionen für Patienten mit klassischem HL bei refraktärer Erkrankung bzw. einem weiteren Rezidiv nach BV, d. h., in der vierten Therapielinie sind sehr begrenzt. Einen einheitlichen Standard gibt es nicht.

Patienten, die in der vierten Therapielinie für eine SZT geeignet sind, können eine HDCT gefolgt von einer auto-SZT oder eine HDCT gefolgt von einer allo-SZT erhalten. Gemäß aktueller Leitlinien werden bei der Behandlung des HL als Kriterien für eine Eignung/Nicht-Eignung für eine SZT das Alter und die allgemeine Fitness genannt. Trotz der Optimierung und Standardisierung der Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Patienten mit klassischem HL überleben nach wie vor nur 70 % der betroffenen Patienten das erste Jahr nach Beginn der Viertlinien-Behandlung. Es liegen bisher keine Daten zu patientenberichteten Symptomen und der Lebensqualität dieser mehrfach vorbehandelten Patienten vor, insbesondere nicht unter Therapie. Verfügbare Daten zur Toxizität sind sehr limitiert.

Für Patienten, die in der vierten Therapielinie nicht für eine SZT geeignet sind, gibt es keine ausreichenden Therapieoptionen. Für diese Patienten kommt bisher nur eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und unter Berücksichtigung der Vortherapien in Betracht. Eine einarmige monozentrische US-amerikanische Studie zeigte, dass das Ansprechen auf diese Therapien lediglich bei 33 % liegt. Daten zu patientenberichteten Symptomen und der Lebensqualität dieser mehrfach vorbehandelten Patienten sowie zur Toxizität ab der Viertlinienbehandlung sind ebenfalls limitiert.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-12 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen HL nach Versagen einer Behandlung mit BV. <i>Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die für eine SZT in Frage kommen</i>	164 bis 656
	Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen HL nach Versagen einer Behandlung mit BV. <i>Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die nicht für eine SZT in Frage kommen</i>	56 bis 223
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. BV: Brentuximab Vedotin; HL: Hodgkin-Lymphom; SZT: Stammzelltransplantation		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-13 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen HL nach Versagen einer Behandlung mit BV.	Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die für eine SZT in Frage kommen	Nicht quantifizierbar	164 bis 656
		Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die nicht für eine SZT in Frage kommen	Nicht quantifizierbar	56 bis 223
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. BV: Brentuximab Vedotin; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HL: Hodgkin-Lymphom; SZT: Stammzelltransplantation</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen HL nach Versagen einer Behandlung mit BV. <i>Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die für eine SZT in Frage kommen</i>	133.870,58 €	21.954.775,12 €- 87.819.100,48 €
	Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen HL nach Versagen einer Behandlung mit BV. <i>Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die nicht für eine SZT in Frage kommen</i>	133.870,58 €	7.496.752,48 €- 29.853.139,34 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

BV: Brentuximab Vedotin; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HL: Hodgkin-Lymphom; SZT: Stammzelltransplantation

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
7.496.752,48 €-
87.819.100,48 €

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen HL nach Versagen einer Behandlung mit BV.	Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die für eine SZT in Frage kommen	133.870,58 €	21.954.775,12 €- 87.819.100,48 €
		Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die nicht für eine SZT in Frage kommen	133.870,58 €	7.496.752,48 €- 29.853.139,34 €
BV: Brentuximab Vedotin; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HL: Hodgkin-Lymphom; SZT: Stammzelltransplantation				

Geben Sie in Tabelle 1-17 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-16.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
7.496.752,48 €-
87.819.100,48 €

Geben Sie in Tabelle 1-18 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen HL nach Versagen einer Behandlung mit BV.	HDCT gefolgt von auto-SZT	Patienten nach Versagen einer Behandlung mit BV, die für eine SZT in Frage kommen	37.082,42 €- 54.501,25 €	6.081.516,88 €- 35.752.820,00 €
		HDCT gefolgt von allo-SZT		91.337,44 €- 148.370,06 €	14.979.340,16 €- 97.330.759,36 €
	Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin Lymphoms.	Therapie nach Maßgabe des Arztes: Nivolumab (OPDIVO®)	Patienten nach Versagen einer Behandlung mit BV, die nicht für eine SZT in Frage kommen	88.325,64 €	4.946.235,84 €- 19.696.617,72 €
	Patientenindividuelle Therapie	Patientenindividuell unterschiedlich			
allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HL: Hodgkin-Lymphom					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung und den wirksamen Einsatz auf Basis der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse ergeben sich aus der aktuellen Fachinformation.

Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA[®] beträgt 200 mg alle 3 Wochen bei klassischem HL und wird als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben.

Die Behandlung muss von einem in der Durchführung von onkologischen Therapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Die Patienten sollten mit KEYTRUDA[®] bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden. Atypisches Ansprechen (im Sinne eines anfänglichen vorübergehenden Tumorwachstums oder kleiner neuer Läsionen innerhalb der ersten wenigen Monate mit anschließender Tumorregression) wurde beobachtet. Es wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiter zu behandeln.

Die Patienten müssen auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet werden. In der Fachinformation sind spezifische Behandlungsempfehlungen bei immunvermittelten Nebenwirkungen aufgeführt, ebenso sind Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender immunvermittelter Nebenwirkungen beschrieben. Die Anwendung von KEYTRUDA[®] wurde bei einigen besonderen Patientengruppen nicht untersucht bzw. es liegen nur begrenzte Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit vor, so dass es für diese Patientengruppen einer besonderen klinischen Überwachung bedarf.

Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und angemessen symptomatisch behandelt werden.

Eine systemische Anwendung von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Therapiebeginn mit Pembrolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Pembrolizumab vermieden

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

werden. Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Therapie mit Pembrolizumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden.

Vor der Produkteinführung von KEYTRUDA[®] muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format des Schulungs- und Informationsprogramms einschließlich der Kommunikationsmedien und der Verbreitungsmodalitäten, sowie alle weiteren Aspekte bzgl. des Programms mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Das Schulungs- und Informationsprogramm, das neuerdings zur besseren Identifizierung mit dem „Blaue Hand“-Logo gekennzeichnet ist, dient zur Erhöhung der Aufmerksamkeit der Ärzte im Hinblick auf mögliche

- Immunvermittelte Nebenwirkungen
- Infusionsbedingte Reaktionen

die mit der Anwendung von KEYTRUDA[®] zusammenhängen. Es erklärt, wie diese behandelt werden können. Es dient auch dazu, die Aufmerksamkeit der Patienten oder deren Betreuungspersonen im Hinblick auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu erhöhen, um ein frühes Erkennen/Feststellen dieser Nebenwirkungen zu ermöglichen.