

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 3 A

*Behandlung des rezidivierenden oder refraktären
klassischen HL*

nach Versagen einer Behandlung mit BV

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	15
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	31
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	40
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	41
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	42
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	47
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	47
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	58
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	62
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	75
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	87
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	91
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	93
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	94
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	97
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	97
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	101
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	107
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	107
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	113
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	124
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	125

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3–1: Histologische Klassifikation des Hodgkin-Lymphoms nach der WHO-Klassifikation	18
Tabelle 3–2: Untersuchungen zur Stadienerhebung (Staging).....	19
Tabelle 3–3: Stadieneinteilung des Hodgkin-Lymphoms nach der modifizierten Ann-Arbor Klassifikation	21
Tabelle 3–4: Wichtige epidemiologische Maßzahlen der Hodgkin-Lymphome (ICD-10 C81) für Deutschland	27
Tabelle 3–5: Inzidenz und Prävalenz des Hodgkin-Lymphoms in Deutschland – Datenbasis ZfKD.....	29
Tabelle 3–6: Geschätzte altersspezifische Raten für Deutschland (pro 100.000) – Neuerkrankungen (Inzidenz) in 2013, Datenstand März 2016	30
Tabelle 3–7: Neuerkrankungen pro Jahr und 5-Jahres-Prävalenz in Deutschland, 2012.....	31
Tabelle 3–8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	32
Tabelle 3–9: Anzahl der Patienten mit Hodgkin-Lymphom.....	34
Tabelle 3–10: Anteil erwachsener Patienten mit Hodgkin-Lymphom.....	35
Tabelle 3–11: Anteil erwachsener Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom	35
Tabelle 3–12: Nicht-Ansprechen auf Erstlinientherapien des klassischen Hodgkin-Lymphoms.....	36
Tabelle 3–13: Anteil erwachsener Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom refraktär/rezidivierend nach Erstlinientherapie	36
Tabelle 3–14: Nicht-Ansprechen auf Reinduktionstherapie, HDCT und auto-SZT als Zweitlinientherapie des klassischen Hodgkin-Lymphoms	37
Tabelle 3–15: Anteil erwachsener Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom refraktär/rezidivierend nach Reinduktion +/- HDCT und auto-SZT als Zweitlinientherapie..	37
Tabelle 3–16: Anteil erwachsener Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom refraktär/rezidivierend nach BV als Drittlinientherapie.....	38
Tabelle 3–17: Aufteilung der Zielpopulation in Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die für eine SZT in Frage kommen/die nicht für eine SZT in Frage kommen.....	39
Tabelle 3–18: Anteil der GKV-Versicherten in der Gesamtbevölkerung in Deutschland.....	39
Tabelle 3–19: GKV-Patienten in der Zielpopulation	40
Tabelle 3–20: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	40
Tabelle 3–21: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3–22: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54

Tabelle 3–23: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3–24: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	63
Tabelle 3–25: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels pro Patient.....	64
Tabelle 3–26: Kosten für eine Hochdosischemotherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation	66
Tabelle 3–27: Kosten für eine Hochdosischemotherapie gefolgt von allogener Stammzelltransplantation	70
Tabelle 3–28: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab pro Patient.....	74
Tabelle 3–29: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	76
Tabelle 3–30: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	82
Tabelle 3–31: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	84
Tabelle 3–32: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	87
Tabelle 3–33: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung.....	105
Tabelle 3–34: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung.....	108
Tabelle 3–35: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA®	114

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Relatives Überleben für Patienten mit Hodgkin-Lymphom nach Ann Arbor-Stadium.....	17
Abbildung 3-2: Darstellung der Lymphknotenareale.....	20
Abbildung 3-3: Aktueller Therapiealgorithmus.....	22
Abbildung 3-4: Altersspezifische Erkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für das Hodgkin-Lymphom (ICD-10 C81) in Deutschland, 2011–2012.	28
Abbildung 3-5: Ableitung und Aufteilung der Zielpopulation gemäß Zulassung von Pembrolizumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphom	33
Abbildung 3-6: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation	34

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABVD	Adriamycin (=Doxorubicin), Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin
allo-SZT	Allogene Stammzelltransplantation
ALT	Alaninaminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartataminotransferase
auto-SZT	Autologe Stammzelltransplantation
BBFW	Bundesbasisfallwert
BEACOPP	Bleomycin, Etoposid, Adriamycin (=Doxorubicin), Cyclophosphamid, Vincristin (Oncovin), Procarbazine, Prednison
BSC	Best-Supportive-Care
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
BV	Brentuximab Vedotin
β-HCG	Humanes Choriongonadotropin, Beta-Kette
CC	Komplikationen oder Komorbiditäten
CD30	Cluster of Differentiation 30 (Zelloberflächenantigen 30)
CT	Computertomographie
DDD	Defined Daily Dose
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
DRG	Diagnosis Related Groups (diagnoseorientierte Fallpauschalen)
DRST	Deutsches Register für Stammzelltransplantationen
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EBV	Epstein-Barr-Virus
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
Gamma-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GHSG	German Hodgkin Study Group (Deutsche Hodgkin Studiengruppe)

Abkürzung	Bedeutung
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GVHD	Graft-versus-host-disease (Graft-Versus-Host-Reaktion)
HDCT	Hochdosischemotherapie
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HL	Hodgkin-Lymphom
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HRS-Zellen	Reed-Sternberg-Zellen
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICD	International Classification of Diseases (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IE	Internationale Einheiten
IgG4	Immunglobulin G4
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IntK	Intensivmedizinische Komplexbehandlung
IU	International Unit
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
LDH	Laktatdehydrogenase
Max	Maximum
mg	Milligramm
Min	Minimum
MRE	Multiresistenter Erreger
MwSt.	Mehrwertsteuer
n. a.	nicht angegeben
NLPHL	Nodulär lymphozyten-prädominantes Hodgkin-Lymphom
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Cell Death-Ligand 2
RIC	Reduced Intensity Conditioning
RKI	Robert Koch-Institut

Abkürzung	Bedeutung
SGB	Sozialgesetzbuch
SZT	Stammzelltransplantation
Taxe-VK	Apothekenverkaufspreis
TE	Transfusionseinheit
ULN	Upper Limit of Normal (Oberer Normwert)
VOD	Veno-Occlusive Disease (Lebervenenverschlusskrankheit)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
ZE	Zusatzentgelt
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Pembrolizumab (KEYTRUDA[®]) ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin, oder nach Versagen einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin, wenn eine autologe Stammzelltransplantation nicht in Frage kommt, angezeigt (1, 2).

Für das untersuchte Anwendungsgebiet „klassisches Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen mit rezidivierender oder refraktärer Erkrankung 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“ wird davon ausgegangen, dass die Patienten in der Drittlinie mit BV vorbehandelt wurden.

Zusammenfassend umfasst das untersuchte Anwendungsgebiet zwei bewertungsrelevante Patientenpopulationen:

- 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 Patientenpopulationen 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.

Die Therapieoptionen für die Viertlinie sind sehr limitiert. Da jedoch mit einer SZT im Vergleich zu anderen palliativen Therapieansätzen in dieser späten Linie deutlich bessere Behandlungseffekte erwartet werden können (3), wird bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) entsprechend der Beratung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA)¹ zwischen Patienten, die für eine SZT geeignet sind, und Patienten, die nicht für eine SZT geeignet sind, unterschieden.

Analog zum Vorgehen bei einer auto-SZT ist für eine allogene Stammzelltransplantation (allo-SZT) ebenfalls eine Hochdosischemotherapie (HDCT) – in diesem Fall das sog. Reduced Intensity Conditioning (RIC) – notwendig. Bei der auto-SZT kann es sich um eine Re-Transplantation handeln, dies muss aber nicht der Fall sein, nämlich wenn der Patient zuvor noch keine auto-SZT erhalten hat.

¹ Zur Beratung beim G-BA eingereichtes Anwendungsgebiet: „Pembrolizumab ist zur Behandlung des refraktären, rezidivierenden (nach mindestens 3 vorherigen Therapielinien) klassischen Morbus Hodgkin angezeigt“.

Weiterhin ist anzumerken, dass für Patienten, die nicht für eine SZT in Frage kommen, die vom G-BA vergebene zVT „Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung“ entsprechend der Fachinformation auch Nivolumab umfasst (4).

MSD folgt dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hinsichtlich der festgelegten zVT und wählt für das klassische Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung nach Versagen einer Behandlung mit BV unter Berücksichtigung der obigen Ergänzungen HDCT gefolgt von einer auto-SZT, oder HDCT gefolgt von einer allo-SZT als zVT für Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die für eine SZT in Frage kommen, sowie Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien für Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die nicht für eine SZT in Frage kommen.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ergebnis der G-BA-Beratung

Am 12. August 2016 fand ein Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2016-B-086) mit dem G-BA statt. Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 11. Oktober 2016 festgehalten (3). Im Anschluss an das Beratungsgespräch kam es im Verlauf der EMA-Einreichung zu einer Änderung des geplanten Anwendungsgebietes von „Pembrolizumab ist zur Behandlung des refraktären, rezidivierenden (nach mindestens 3 vorherigen Therapielinien) klassischen Morbus Hodgkin angezeigt“ zu „KEYTRUDA® (Pembrolizumab) ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin, oder nach Versagen einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin, wenn eine autologe Stammzelltransplantation nicht in Frage kommt, angezeigt“ (1, 2). Aus Sicht von MSD haben die Änderungen keinen signifikanten Einfluss auf die vom G-BA vergebene zVT, da die Ausführungen des G-BA aus dem Beratungsgespräch zur zVT durch das neue Anwendungsgebiet berücksichtigt werden (ausführliche Begründung siehe auch Abschnitt Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie).

Der G-BA hat folgende zVT für Pembrolizumab bestimmt:

Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen

- allogene Stammzelltransplantation (allo-SZT)

oder

- HDCT gefolgt von auto-SZT² (Hochdosismethotherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation)

Patienten, die nicht für eine Stammzelltransplantation in Frage kommen

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

Die Geschäftsstelle erläutert die Herleitung der zVT auf der Grundlage des 5. Kapitels § 6 der Verfahrensordnung des G-BA wie folgt:

„Nach mindestens 3 vorherigen Therapielinien ist die weitere Behandlung der Patienten mit Hodgkin-Lymphom abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der vorangegangenen Therapien, Begleiterkrankungen und dem Therapiewunsch des Patienten. Da nach der vorliegenden Evidenz deutlich bessere Behandlungseffekte mit einer Stammzelltransplantation im Vergleich zu anderen palliativen Therapieansätzen in dieser späten Linie erwartet werden können, wurde zwischen Patienten, die für eine Stammzelltransplantation geeignet sind, und Patienten, die nicht für eine Stammzelltransplantation geeignet sind, bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterschieden:

Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation geeignet sind, können eine allogene oder eine weitere autologe Stammzelltransplantation erhalten. Die allogene Stammzelltransplantation ist kein Standard für Hodgkin-Lymphom-Patienten mit einem Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation. Sie kann aber bei jungen Chemotherapie-sensiblen Patienten in gutem Allgemeinzustand in Erwägung gezogen werden (Stadium II – III B). Für Patienten mit einem Spätrezidiv nach autologer Stammzelltransplantation kann nach aktuellem Stand der medizinischen Erkenntnisse eine weitere Hochdosismethotherapie gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation in Betracht gezogen werden.

Für Patienten, die nicht für eine Stammzelltransplantation geeignet sind, kommt eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und unter Berücksichtigung der Vortherapien in Betracht. Von einer Therapie nach Maßgabe des Arztes sind aufgrund der verfügbaren Evidenz palliative Therapieintentionen wie lokale Strahlentherapie oder Chemotherapie oder Best-Supportive-Care umfasst.

² Seitens G-BA wird die autologe Stammzelltransplantation als „ASCT“ abgekürzt.

Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Die Geschäftsstelle weist darauf hin, dass Optionen, die eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und unter Berücksichtigung der Vortherapien beschreiben, wie beispielsweise Strahlen- und/oder Chemotherapie oder Best-Supportive-Care, bestenfalls die zweckmäßige Vergleichstherapie umfassen sollten, weil hier aufgrund der gegenwärtig verfügbaren Evidenz keine Option bevorzugt auszuwählen ist. Eine Standardtherapie, die regelhaft anderen Therapieoptionen vorzuziehen wäre, lässt sich nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht bestimmen. Die für die Nutzenbewertung verfügbaren Daten sollten mehrere Therapieoptionen im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes abbilden, bestenfalls besteht in der Vergleichstherapie einer Studie die Möglichkeit aus den in Betracht kommenden Therapien auszuwählen. Bei einer Beschränkung auf nur bestimmte Optionen wäre zu begründen, inwieweit damit eine Therapie nach Maßgabe des Arztes abgebildet wird.“ (3).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

MSD folgt grundsätzlich der Vergabe der zVT durch den G-BA, sieht jedoch geringfügige Ergänzungen als zwingend notwendig an:

- Der G-BA gibt nur für die auto-SZT eine HDCT als Vortherapie an. Jedoch ist analog zum Vorgehen bei einer auto-SZT für eine allo-SZT ebenfalls eine HDCT (RIC) notwendig. Die zVT „allogene Stammzelltransplantation“ muss daher mit dem Zusatz einer HDCT ergänzt werden.
- Zur Verdeutlichung, dass alle Patienten in der Drittlinie mit BV vorbehandelt wurden, wurde der ergänzende Satz „nach Versagen einer Therapie mit BV“ ergänzt.
- Gemäß G-BA sind von einer Therapie nach Maßgabe des Arztes palliative Therapieintentionen wie lokale Strahlentherapie oder Chemotherapie oder Best-Supportive-Care (BSC) umfasst (3). Nach kritischer Prüfung der verfügbaren Evidenz

ist zu ergänzen, dass für Patienten, die nicht für eine weitere SZT in Frage kommen, die zVT „Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung“ seit Zulassung durch die Europäische Kommission am 21. November 2016 auch Nivolumab umfasst (4-7).

Die vom G-BA vergebene zVT mit den sich ergebenden Änderungen wird von MSD daher wie folgt angegeben:

Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die für eine SZT in Frage kommen

- HDCT gefolgt von allo-SZT (Hochdosischemotherapie gefolgt von allogener Stammzelltransplantation)

oder

- HDCT gefolgt von auto-SZT (Hochdosischemotherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation)

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

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

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.

Die Ergänzungen seitens MSD voraussetzend, spiegelt die durch den G-BA festgelegte zVT im Anwendungsgebiet die Zulassungssituation wie auch die Empfehlungen aktuell gültiger nationaler wie internationaler Leitlinien zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (HL) wider.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf Fachinformationen der „Roten Liste“ (www.fachinfo.de) sowie der Niederschrift zum G-BA Beratungsgespräch (3).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. MSD SHARP & DOHME. Fachinformation KEYTRUDA[®] (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2017.
2. MSD SHARP & DOHME. Fachinformation KEYTRUDA[®] (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pembrolizumab). Stand: Mai 2017.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-Nutzen V Beratungsanforderung 2016-B-086 Pembrolizumab (KEYTRUDA[®]) zur Behandlung des refraktären, rezidivierenden (nach mindestens drei vorherigen Therapielinien) klassischen Morbus Hodgkin. Stand: 11.10.2016.
4. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO[®] (Nivolumab) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2017. URL: <https://www.fachinfo.de/>. Zugriff am: 19.04.2017.
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Hodgkin Lymphoma, Version 1.2017. Stand: 1.03.2017. URL: <https://www.nccn.org/>. Zugriff am: 27.04.2017.
6. Villasboas JC, Ansell SM. Nivolumab for the treatment of classical Hodgkin lymphoma after failure of autologous stem cell transplant and brentuximab. Expert review of anticancer therapy. 2016;16(1):5-12.
7. European Medicines Agency (EMA). CHMP variation assessment report. OPDIVO (Nivolumab) - EMA/CHMP/741329/2016, Stand: 13.10.2016. 2016. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500219972.pdf. Zugriff am: 26.04.2017.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Definition/Grundlagen Hodgkin-Lymphom

Das HL ist eine maligne Erkrankung der Lymphknoten und des lymphatischen Systems, das sich überwiegend von B-Lymphozyten ableiten lässt (1). Es gehört somit zu den bösartigen Neubildungen des lymphatischen, blutbildenden Systems und verwandten Gewebes. Frühere Bezeichnungen für das HL lauten Morbus Hodgkin, sowie Lymphogranulomatose. Diese Bezeichnungen werden jedoch nicht mehr verwendet. Das HL kommt vor allem bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen vor, kann aber in jedem Alter auftreten (1-3). Die Kodierung gemäß der aktuellen Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10) lautet: C81 „Hodgkin-Lymphom [Lymphogranulomatose]“ (4).

Ursachen/Ätiologie/Pathogenese

Für die Entstehung eines HL sind nur wenige Risikofaktoren bekannt (2). Hierzu gehört eine virale Erkrankung mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV), welche bei 20–40 % der HL-Patienten nachgewiesen werden konnte. Des Weiteren besteht für Patienten mit einer HIV-Infektion oder nach einer Organtransplantation ein höheres Risiko, an einem HL zu erkranken. (2). Neben den genannten Faktoren werden weitere Risikofaktoren und Umweltrisiken diskutiert. In diesem Zusammenhang werden auch angeborene oder erworbene Besonderheiten des Immunsystems und andere virale Infektionen wie das Hepatitis B-Virus, sowie genetische Faktoren genannt (5).

Häufigkeit/Krankheitsverlauf/Prognose

Das HL zählt zu den häufigsten malignen Erkrankungen im jungen Erwachsenenalter. Heute können ca. 80 % aller Patienten langfristig geheilt werden (1, 3). In Deutschland erkrankten im Jahr 2012 in etwa 1.240 Männer und 990 Frauen an einem klassischen HL. Für das Jahr 2016 wird die Zahl der Neuerkrankungen auf 2.400 geschätzt, hiervon ca. 1.300 Männer und ca. 1.100 Frauen (5). Die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten wiesen in den letzten Jahren keinen eindeutigen Trend auf (5), die geschätzte jährliche Neuerkrankungsrate für 2016 ist aber mit ca. 2,9 und ca. 2,4 pro 100.000 Personen bei den Männern und Frauen vergleichsweise niedrig (2, 5). Das HL kann in allen Altersstufen auftreten, jedoch werden im Erwachsenenalter zwei Erkrankungsgipfel beobachtet. Der erste Erkrankungsgipfel liegt

zwischen 20 und 24 Jahren, und der zweite Erkrankungsgipfel tritt ab dem 75. Lebensalter auf (5).

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate für das HL im Allgemeinen beträgt bei Männern 84 % bzw. 86 % bei den Frauen (5). Nach der Ann-Arbor-Klassifikation (siehe auch Tabelle 3–3, (1)) liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit HL im Stadium I bei 96,4 %, im Stadium II bei 97,2 %, im Stadium III bei 86,9 % und im Stadium IV bei 82,1 % (6) (siehe Abbildung 3-1).

Trotz der positiven Entwicklungen und Heilungschancen stellen die eingeschränkten Therapiemöglichkeiten für Patienten mit klassischem HL bei Erwachsenen mit einem weiteren Rezidiv oder refraktärer Erkrankung nach Versagen einer Therapie mit BV ein großes Problem dar.

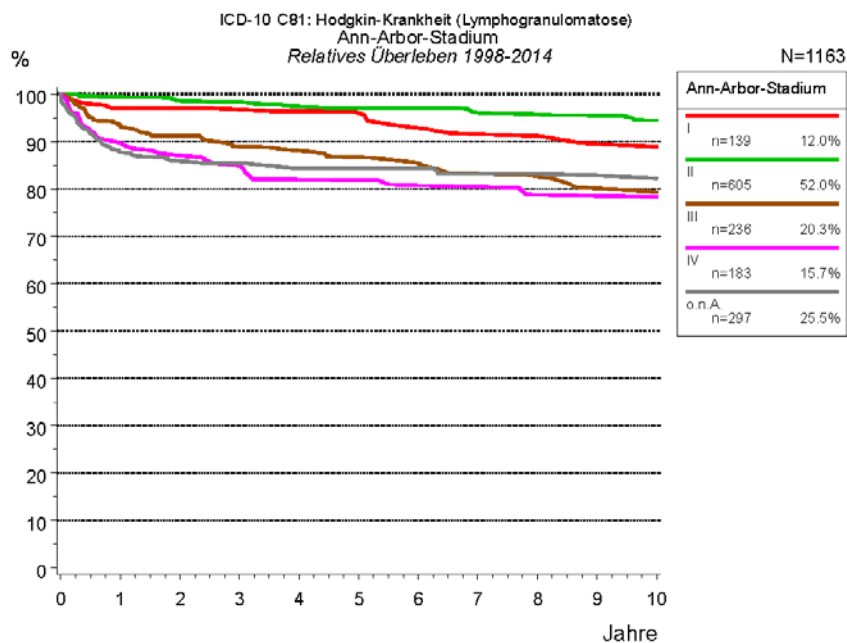


Abbildung 3-1: Relatives Überleben für Patienten mit Hodgkin-Lymphom nach Ann-Arbor-Stadium

Quelle: (6) (Relatives Überleben für Patienten mit HL nach Ann-Arbor-Stadium. 1.163 von 1.460 Patienten aus den Diagnosejahrgängen 1998 bis 2014 besitzen Angaben zu diesem Merkmal. Die graue Linie repräsentiert 297 Patienten ohne auswertbare Angaben zum Merkmal Ann-Arbor-Stadium [20,3 % von 1.460 Patienten, die übrigen Prozentangaben beziehen sich auf n = 1.163]).

Klinische Symptome

Initiale Symptome beim HL sind in 70 % der Fälle nicht schmerzempfindliche, prall elastische Lymphknotenschwellungen (in Modul 4 „große Lymphknotenpakete“ genannt) (2). In den meisten Fällen (70 %) sind die Lymphknoten der Halsregion betroffen, seltener im Bereich der Achselhöhle (30 %) oder dem Leistenbereich (10 %). Bei ca. 40 % der Patienten treten sogenannte B-Symptome auf. Diese sind für die Stadieneinteilung und insbesondere

auch im Falle eines Rezidivs relevant (siehe Tabelle 3–3). Zu den B-Symptomen beim HL gehören Fieber über 38°C, Nachtschweiß und Gewichtsverlust von mehr als 10 % des Körpergewichts innerhalb von sechs Monaten (2).

Überdies kann es zu unspezifischen Allgemeinerscheinungen wie Leistungsminderung, generalisiertem Juckreiz oder Lymphknotenschmerz nach Alkoholgenuss kommen (2). Dieser so genannte „Alkoholschmerz“ wird als charakteristisch beschrieben, wird jedoch nur selten beobachtet (in ca. 5 % der Fälle) (1). Kommt es zu einem ausgedehnten Lymphknotenbefall oder zu einer Organbeteiligung des HL, dann können auch weitere Symptome auftreten, u. a. ständiger Reizhusten oder Dyspnoe, Hepatosplenomegalie, Gallen- oder Harnstau, Veränderungen des Blutbildes, neurologische oder endokrine Störungen und Skelettschmerzen (siehe auch Tabelle 3–2).

Diagnose und Klassifikation

Bislang gibt es keinen spezifischen Laborparameter zur Diagnose und Verlaufskontrolle des HL (1). Zur Diagnose und histologischen Klassifikation wird eine Lymphknotenbiopsie genutzt, wobei möglichst ein ganzer Lymphknoten zu untersuchen ist und ein zweiter Referenzpathologe hinzugezogen werden sollte (1, 2).

Histologisch wird das HL unterschieden in das noduläre lymphozyten-prädominante HL, welches 5 % aller HL ausmacht, und das klassische HL, welches bei 95 % aller HL auftritt (siehe Tabelle 3–1). Charakteristisch für das klassische HL ist das Auftreten von malignen, einkernigen Hodgkin-Zellen und mehrkernigen Reed-Sternberg-Zellen (HRS-Zellen), die typischerweise die Antigene CD30 und CD15 tragen (1). Es wird histologisch in die vier Subtypen nodulär-sklerosierendes HL, Mischtyp sowie das lymphozytenreiche bzw. lymphozytenarme HL unterteilt. Die histologische Klassifikation der Subtypen des klassischen HL hat jedoch keine therapeutischen Konsequenzen (1, 2).

Tabelle 3–1: Histologische Klassifikation des Hodgkin-Lymphoms nach der WHO-Klassifikation

WHO-Klassifikation		Anteil an Hodgkin-Lymphomen
I	Noduläres lymphozyten-prädominantes HL	5 %
II	Klassisches HL wird in vier histologische Subtypen unterteilt:	95 %
II a)	Nodulär-sklerosierender Typ	65 %
II b)	Mischtyp	25 %
II c)	Lymphozytenreicher Typ	4 %
II d)	Lymphozytenarmer Typ	1 %
HL: Hodgkin-Lymphom; WHO: World Health Organization		

Quelle: modifiziert nach (2)

Neben den beschriebenen charakteristischen Antigenen für das klassische HL wurde auch eine hohe PD-L1/PD-L2-Expression auf HRS-Zellen nachgewiesen (7). Das PD-L1 kodierende Gen ist auf Chromosom 9p24.1 lokalisiert, bei dem häufige Alterationen auftreten (8). Alterationen von Chromosom 9p24.1 führen zu einer Überexpression der Gene von PD-L1/PD-L2 und erhöhen so die Häufigkeit des Auftretens der PD-1 Liganden PD-L1 und PD-L2 (7). Der PD-1/PD-L1-Signalweg stellt somit einen geeigneten Angriffspunkt für monoklonale Antikörper beim klassischen HL dar. In der Untersuchung von Roemer et al. hatten tatsächlich 97 % der Patienten mit klassischem HL Alterationen in den PD-L1 und PD-L2 Genorten (7). 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.

Zusätzlich zur Klassifikation des HL sind vor Therapiebeginn körperliche Untersuchungen zur Erfassung des Ausgangsstatus notwendig. Diese ermöglichen auch die therapierelevante Stadienerhebung (Tabelle 3–2).

Tabelle 3–2: Untersuchungen zur Stadienerhebung (Staging)

Untersuchung	Anmerkung
Anamnese	B-Symptome <ul style="list-style-type: none"> • Fieber • Nachtschweiß (mit Wechsel der Wäsche) • Ungewollter Gewichtsverlust (< 10 % des KG in sechs Monaten)
Körperliche Untersuchung	<ul style="list-style-type: none"> • Tastbare Lymphknoten • Hepatosplenomegalie
Laboruntersuchungen	<ul style="list-style-type: none"> • Blutbild mit Differenzialblutbild • BSG • LDH, AST, ALT, AP, Gamma-GT, Harnsäure, Kreatinin
Bildgebung	<ul style="list-style-type: none"> • Röntgen Thorax • CT Hals (mit Kontrastmittel) • CT Thorax (mit Kontrastmittel) • CT Abdomen (mit Kontrastmittel)
Knochenmarkpunktion	<ul style="list-style-type: none"> • Aspirat (Zytologie) • Biopsie (Histologie)
ALT: Alaninaminotransferase ; AP: Alkalische Phosphatase; AST: Aspartataminotransferase ; BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit; CT: Computertomographie; Gamma-GT: Gamma-Glutamyl-Transferase; KG: Körpergewicht; LDH: Laktatdehydrogenase	

Quelle: modifiziert nach (1)

In der gültigen S3-Leitlinie aus dem Jahr 2013 werden zudem Laboruntersuchungen genannt. Diese umfassen Tests auf Hepatitis B und Hepatitis C, einen Antikörpersuchtest auf Humanes Immundefizienz-Virus (HIV) 1/2, sowie bei allen Frauen ein Test auf Humanes Choriongonadotropin, Beta-Kette (β -HCG) (2).

Stadieneinteilung

Die für die Therapiewahl bei unbehandelten Patienten entscheidende Stadieneinteilung des HL erfolgt anhand der durchgeführten Untersuchungen nach der modifizierten Ann-Arbor-Klassifikation in die vier Stadien I–IV (siehe Tabelle 3–3). Für die Stadieneinteilung sind vor allem die Anzahl und die Lokalisation der befallenen Lymphknotenregionen zum Zeitpunkt der Diagnose von Bedeutung. Hinzu kommt die Beurteilung der B-Symptome, deren Auftreten als prognostisch ungünstig gewertet wird und für die Therapiewahl berücksichtigt werden muss. Neben der Ann-Arbor-Klassifikation können auch sogenannte Lymphknotenareale beurteilt werden (siehe Abbildung 3-2). Zum Teil werden bei dieser Definition mehrere Lymphknotenregionen (nach Ann-Arbor-Klassifikation) zusammengefasst.

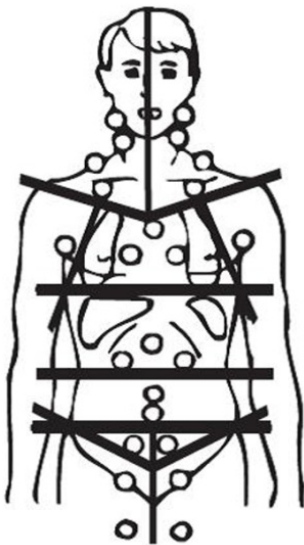


Abbildung 3-2: Darstellung der Lymphknotenareale

Quelle: (1)

Tabelle 3–3: Stadieneinteilung des Hodgkin-Lymphoms nach der modifizierten Ann-Arbor Klassifikation

Stadium	Befallsmuster
Stadium I	Befall einer Lymphknotenregion oder ein einziger lokalisierter Befall außerhalb des lymphatischen Systems
Stadium II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells oder lokalisierter Befall außerhalb des lymphatischen Systems und von Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells
Stadium III	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen bzw. von Organen außerhalb des lymphatischen Systems auf beiden Seiten des Zwerchfells
Stadium IV	Nicht lokalisierter, diffuser oder disseminierter Befall einer oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von lymphatischem Gewebe
Zusatz A	Es liegen keine B-Symptome vor
Zusatz B	Es liegen B-Symptome (Fieber > 38°C u./o. Nachtschweiß u./o. Gewichtsverlust) vor

Quelle: (1, 2)

Ergänzend lassen sich die Patienten mit HL anhand der Ann-Arbor-Stadien in Kombination mit prognostischen Risikofaktoren einer Risikogruppe zuteilen, wonach sich die Therapieentscheidung richtet (1).

Zielpopulation

Die aktuelle Nutzenbewertung von Pembrolizumab bei Erwachsenen mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem HL umfasst Patienten nach Versagen einer Behandlung mit BV (9, 10).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Das klassische HL macht in Deutschland etwa 0,4 % aller Krebsneuerkrankungen aus und etwa 10 % bis 15 % aller malignen Lymphome. Im Jahr 2012 erkrankten deutschlandweit in etwa 1.240 Männer und 990 Frauen an einem klassischen HL. Für das Jahr 2016 wird die Zahl der Neuerkrankungen auf 2.400 geschätzt, hiervon ca. 1.300 Männer und ca. 1.100 Frauen (5). Die geschätzte jährliche Neuerkrankungsrate für 2016 beträgt somit 2,9 und 2,4 pro 100.000 (5). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern bei etwa 46 Jahren, bei

Frauen bei etwa 41 Jahren. Der erste Erkrankungsgipfel liegt zwischen 20 und 24 Jahren, und der zweite Erkrankungsgipfel tritt ab dem 75. Lebensjahr auf (5). Bei Kindern erscheint ein Erkrankungsgipfel bei 14 Jahren mit einer standardisierten Inzidenz von 5,9 (11).

Aufgrund der verbesserten und Stadien-angepassten Therapieoptionen ist die Prognose beim HL gut. Etwa 80 % aller Patienten, in frühen Stadien sogar bis zu 90 %, können durch geeignete Therapieverfahren geheilt werden (5, 6, 12-19). Auch bei einem Krankheitsrückfall (Rezidiv) können noch gute langfristige Behandlungsergebnisse erreicht werden. Durch die verbesserten und optimierten Therapieoptionen in frühen Therapielinien ist die Prognose mittlerweile auch für primär fortgeschrittene Stadien gut.

Erstlinientherapie	Chemotherapie <ul style="list-style-type: none"> • ABVD-Regime oder • BEACOPP-Regime ± <ul style="list-style-type: none"> • Strahlentherapie (bis zu 50%) 	
Refraktär / Rezidiv nach Erstlinientherapie	(Re-) Induktion = Salvage gefolgt von Hochdosistherapie (HDCT) gefolgt von autologer Stammzelltransplantation (auto-SZT) (bei Ansprechen) <u>plus</u> <ul style="list-style-type: none"> (i) Konsolidierte Strahlentherapie (ca. 10%) ODER (ii) Konsolidierte Chemotherapie ODER (iii) Konsolidierte Brentuximab Vedotin Gabe ODER (iv) „nur“ Nachsorge 	
Drittlinientherapie	Patientenindividuelle Therapie (Brentuximab Vedotin)	
Viertlinientherapie	Für SZT geeignet: HDCT gefolgt von <ul style="list-style-type: none"> • Auto-SZT • Allogene Stammzelltransplantation (allo-SZT) 	<u>Nicht</u> für SZT geeignet: Therapie nach Maßgabe des Arztes <ul style="list-style-type: none"> • Chemotherapie • Strahlentherapie • Nivolumab • Best supportive care

Abbildung 3-3: Aktueller Therapiealgorithmus

Quelle: (2, 3, 20); ABVD: Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; BEACOPP: Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin (Oncovin), Procarbazine, Prednison; HDCT: Hochdosis-Chemotherapie; RTX: Radiotherapie; SZT: Stammzelltransplantation

Erstlinientherapie

In der Erstlinientherapie wird gemäß nationalen und internationalen Leitlinien je nach Krankheitsstadium zumeist eine Chemotherapie durchgeführt, ggfs. kombiniert mit einer Strahlentherapie (1-3, 12). Das HL reagiert sehr sensitiv auf die Erstlinientherapie, daher erfolgt die Primärtherapie mit kurativem Ansatz (Abbildung 3-3). Dabei wird die Therapie an das jeweilige Krankheitsstadium angepasst.

Zu den empfohlenen Erstlinientherapien gehören das ABVD-Regime (Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin) und das BEACOPP-Regime (Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin (Oncovin), Procarbazin, Prednison) häufig in Kombination mit Strahlentherapie.

Therapie im ersten Rezidiv oder primär refraktäre Patienten

Patienten, die nicht auf die Erstlinientherapie ansprechen, sind entweder primär refraktär, oder rezidivieren nach Remission (14). Diese 10 %-20 % der Patienten haben eine weitaus schlechtere Prognose für ein Ansprechen in der Zweitlinientherapie. Nach wie vor fehlen für diese Patienten effektive Therapieoptionen mit einer hohen Ansprechrate. Die Zweitlinientherapie dieser Patienten umfasst eine Reinduktionstherapie (auch Induktionstherapie oder Salvagetherapie genannt) (1), bei Ansprechen unmittelbar gefolgt von einer HDCT und auto-SZT (1-3, 12). Bei Ansprechen auf die auto-SZT kann eine konsolidierte Radiotherapie, eine konsolidierte Chemotherapie, oder gemäß Zulassung eine konsolidierte Gabe von BV erfolgen. Wenn keine HDCT gefolgt von einer auto-SZT durchgeführt werden kann, wird statt (Re-) Induktionstherapie oder Salvagetherapie von einer konventionellen Chemotherapie gesprochen, da keine HDCT folgt. Die Heilungschance dieser Zweitlinientherapie liegt bei gut 20 % (bei Nicht-Eignung für eine auto-SZT) bis etwa 50 % (nach auto-SZT, vergleiche hierzu auch Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3–14) (19, 21-24).

Drittlinientherapie bei erneutem Rezidiv

Tritt ein erneutes Rezidiv auf, sind die Therapieoptionen sehr begrenzt. Seit 2012 ist das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat BV in Europa als medikamentöse Therapie beim rezidivierenden oder refraktären CD30+ HL zugelassen. In der Drittlinie weist die Therapie mit BV bei Rezidiv nach HDCT gefolgt von auto-SZT in der Zweitlinie mittelfristig eine Ansprechrate von ca. 34 %-38 % auf (25, 26). Erfolgte vor BV Gabe zur Drittlinientherapie keine Zweitlinien-auto-SZT, so wird eine sehr viel geringere mittelfristige Ansprechrate erwartet.

Für diese Therapielinie ist auch eine Chemotherapie grundsätzlich zugelassen. Daten einer Meta-Analyse zeigen jedoch, dass in dieser Behandlungssituation eine weitere Salvagetherapie nur eine sehr schlechte Prognose aufweist und somit nicht mehr als Therapiestandard gesehen werden kann (27-29).

Therapie des dritten Rezidivs/in der Viertlinie

Die Therapie der Patienten mit klassischem HL bei refraktärer Erkrankung bzw. einem weiteren Rezidiv nach BV, d. h. in der vierten Therapielinie, ist abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapien, Komorbiditäten und Wunsch des Patienten (30).

Patienten, die in der vierten Therapielinie für eine SZT geeignet sind (insbesondere fitte Chemotherapie-sensible Patienten im guten Allgemeinzustand und ohne wesentliche Komorbiditäten), können eine HDCT gefolgt von einer auto-SZT oder einer allo-SZT erhalten (1, 2, 12, 30).

Für Patienten, die in der vierten Therapielinie nicht für eine SZT geeignet sind, gibt es nur wenige 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, welche eine symptomatische Behandlung (BSC) bzw. palliative Therapieintentionen mit lokaler Strahlentherapie oder einer Chemotherapie umfasst (30).

Die Behandlungsoptionen für Patienten in dieser Situation sind dennoch sehr begrenzt. Einen einheitlichen Standard gibt es nicht. Die GHSG beschäftigt sich seit gut 30 Jahren mit der Planung und konzeptionellen Vorbereitung von Studien, Dokumentation der Patientenverläufe, Datenverwaltung sowie Auswertung und Publikation von Studienergebnissen (31). Das Ziel der GHSG ist eine Optimierung und Standardisierung der Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Patienten mit HL. Die enge Zusammenarbeit von Medizinern wie Internisten, Strahlentherapeuten, Nuklearmedizinern, Radiologen und Pathologen mit Grundlagenwissenschaftlern, Biomathematikern und Statistikern führte zu einer sukzessiven Optimierung der Therapieschemata von Studiengeneration zu Studiengeneration, so dass heute 75 %-90 % der Patienten mit einem HL dauerhaft geheilt werden können (31).

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). Für die 500 deutschen Studienzentren konnte nachgewiesen werden, dass keine Zentrumseffekte auftreten (32). Ergebnisse zu diesem Register bei 12.584 HL-Patienten in den GHSG Erstlinienstudien HD7 bis HD15 mit Nachbeobachtungsdaten sowie bei allen 449 rezidivierenden HL-Patienten in den GHSG Studien HDR1 und HDR2 werden in Modul 4 dieses Dossiers dargestellt. Relevant im Sinne der aktuellen Fragestellung sind hierbei die Patientenpopulationen aus den folgenden GHSG Studien zur Erstlinien- und Rezidivtherapie:

HDR1

In der HDR1 Studie wurde geprüft, ob Patienten mit dem Rezidiv eines HL von einer HDCT mit nachfolgender auto-SZT im Vergleich zu einer konventionellen Chemotherapie profitieren (22).

HDR2

In der HDR2 wurde geprüft, ob Patienten mit dem Rezidiv eines HL von einer Intensivierung der Chemotherapie vor der auto-SZT profitieren (14).

HD7

In der HD7-Studie wurde bei nicht vortherapierten Patienten im Stadium I/II ohne Risikofaktoren eine kombinierte Radio-Chemotherapie mit einer alleinigen Strahlentherapie (30 Gy EF + 10 Gy IF) verglichen (33).

HD8

In der HD8-Studie wurden im Rahmen einer Erstlinientherapie zwei Strahlentherapiekonzepte im Anschluss an eine primäre Chemotherapie miteinander verglichen (34).

HD9

In der HD9-Studie wurden unterschiedliche Erstlinien-Chemotherapien miteinander verglichen. Anschließend wurde gegebenenfalls bestrahlt (35).

HD10

In der HD10-Studie wurden zwei Chemotherapien und zwei Strahlentherapiekonzepte bei nicht vortherapierten Patienten in frühen Stadien miteinander verglichen (36).

HD11

In der HD11-Studie wurden in der Erstlinientherapie zwei Chemotherapien und zwei Strahlentherapiekonzepte bei nicht vortherapierten Patienten in intermediären Stadien miteinander verglichen (18).

HD12

In der HD12-Studie wurden in der Erstlinientherapie zwei Chemotherapien miteinander, und keine Strahlentherapie mit einer Strahlentherapie bei Patienten mit fortgeschrittenen Stadien verglichen (37).

HD14

In der HD14-Studie wurden modifizierte Erstlinientherapie-Protokolle – jeweils gefolgt von einer Strahlentherapie – miteinander verglichen (38).

HD15

In der HD15-Studie wurden modifizierte Erstlinientherapie-Protokolle verglichen. Nach Abschluss der Chemotherapie wurde eine PET-Untersuchung durchgeführt, PET-positive Reste größer als 2,5 cm wurden bestrahlt (39).

Weiterhin wurde kürzlich eindrucksvoll belegt, dass in der vierten Linie nach BV nicht zugelassene Chemotherapien nur bedingt einsetzbar sind und in keiner Weise einen Standard mehr darstellen (40).

Ergänzend sei erwähnt, dass am 21. November 2016 Nivolumab für einen Teil des hier dargestellten Anwendungsgebietes für KEYTRUDA[®] eine Zulassung zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen HL bei Erwachsenen nach einer auto-SZT und Behandlung mit BV erhalten hat. Nivolumab blockiert wie Pembrolizumab die Interaktion des Programmed Death-1 (PD-1) Rezeptors mit den Liganden PD-L1 und PD-L2. Beide Antikörper unterscheiden sich wesentlich hinsichtlich ihrer molekularen Struktur und Unterschiede im klinischen Profil sind somit nicht ausgeschlossen (vgl. Modul 2). Für die Patienten des Anwendungsgebietes stehen sonst nur noch eine erneute Therapie mit BV gemäß Abschnitt 4.2. der Fachinformation (d. h. keine explizite Zulassung gemäß

Abschnitt 4.1), sowie eine Teilnahme an klinischen Studien zur Verfügung. Demnach ist der unerfüllte medizinische Bedarf für diese Patienten sehr hoch.

Pembrolizumab

Der humanisierte monoklonale Antikörper Pembrolizumab ist ein Checkpoint-Inhibitor und wirkt als onkologische Immuntherapie über eine Hemmung des Signalweges des Rezeptors PD-1 und seiner Liganden PD-L1 und PD-L2. Durch Bindung an den PD-1 Rezeptor wird die Interaktion zwischen PD-1 und dessen Liganden blockiert. Dadurch erkennen zytotoxische T-Zellen die Tumorzellen und eine spezifische, körpereigene Immunreaktion gegen den Tumor kann in Gang kommen.

Mit Pembrolizumab steht eine neue Therapie zur Verfügung, mit der alle zuvor genannten Erwartungen an ein Therapeutikum für den Einsatz in der Viertlinie bei erwachsenen Patienten mit rezidivierenden oder refraktären klassischem HL erfüllt werden können, zumal beim klassischen HL der Genort von PD-L1 und PD-L2 auf Chromosom 9p24.1 regelhaft alteriert ist (7, 8). Die dargestellten Daten in Modul 4A dieses Dossiers belegen, dass die Behandlung mit Pembrolizumab eine wirksame und im Allgemeinen gut verträgliche Therapieoption darstellt. Mit den vorgelegten Analysen der Zulassungsstudie KEYNOTE 087 liegen erstmals Daten zu allen vier AMNOG relevanten Dimensionen für diese seltene Erkrankung vor. Es ergibt sich für Erwachsene 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.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Da für das rezidivierende oder refraktäre klassische HL nach Versagen einer Behandlung mit BV keine bundesweiten epidemiologischen Daten verfügbar sind, wird die Prävalenz und Inzidenz anhand der Daten zum HL insgesamt berichtet. Den umfassendsten Überblick bieten hierzu die Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI), welche gemeinsam vom RKI und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) herausgegeben werden.

Prävalenz und Inzidenz des Hodgkin-Lymphoms in Deutschland – Datenbasis RKI

Das HL ist eine seltene Erkrankung, 2012 erkrankten in Deutschland etwa 1.240 Männer und 990 Frauen. Dies entspricht einer jährlichen Erkrankungsrate von 2,9 pro 100.000 bei den Männern und 2,3 pro 100.000 bei den Frauen. Für das Jahr 2016 schätzt das RKI die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland auf 2.400, hiervon 1.300 Männer und 1.100 Frauen, mit entsprechenden Erkrankungsraten von 2,9 (Männer) und 2,4 (Frauen) pro 100.000. Das Risiko der Neuerkrankung liegt bei Männern und Frauen bei etwa 0,2 %. Die 5-Jahres-Prävalenz lag im Jahr 2012 bei 9.300, hiervon 5.200 Männer und 4.100 Frauen. (Tabelle 3–4) (5). Da die Prognose beim HL mit 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 76 % und 86 % sehr günstig ist, ist die Prävalenz eines jemals diagnostizierten HL deutlich höher als die Inzidenz. Im Jahr 2012 lebten ca. 5.200 Männer und 4.100 Frauen mit einer bis zu fünf Jahre zurückliegenden Diagnose eines HL (5-Jahres-Prävalenz) (5).

Tabelle 3–4: Wichtige epidemiologische Maßzahlen der Hodgkin-Lymphome (ICD-10 C81) für Deutschland

Maßzahl	2011		2012		Prognose für 2016	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Neuerkrankungen	1.260	970	1.240	990	1.300	1.100
Rohe Erkrankungsrate ^a	3,2	2,4	3,2	2,4	3,2	2,5
Standardisierte Erkrankungsrate ^{a, b}	3,0	2,2	2,9	2,3	2,9	2,4
Mittleres Erkrankungsalter ^c	45	44	46	41		
Sterbefälle	194	141	219	158		
Rohe Sterberate ^a	0,5	0,3	0,6	0,4		
Standardisierte Sterberate ^{a, b}	0,3	0,2	0,4	0,2		
5-Jahres-Prävalenz	5.200	4.000	5.200	4.100		
	nach 5 Jahren		nach 10 Jahren			
Absolute Überlebensrate (2011–2012) ^d	80 (60–87)	83 (68–93)	73	76		
Relative Überlebensrate (2011–2012) ^d	84 (63–91)	86 (72–97)	80	81		

a: Je 100.000 Personen; b: altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung; c: Median; d: in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)

Quelle: (5) (Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C81).

Das HL kann in allen Altersstufen auftreten, jedoch können im Erwachsenenalter zwei Erkrankungsgipfel beobachtet werden. Der erste Erkrankungsgipfel liegt zwischen 20 und 24 Jahren, der Zweite tritt ab dem 75. Lebensalter auf (Abbildung 3-4) (5). Das HL zählt zudem zu den häufigsten malignen Erkrankungen bei Jugendlichen und im jungen Erwachsenenalter (2).

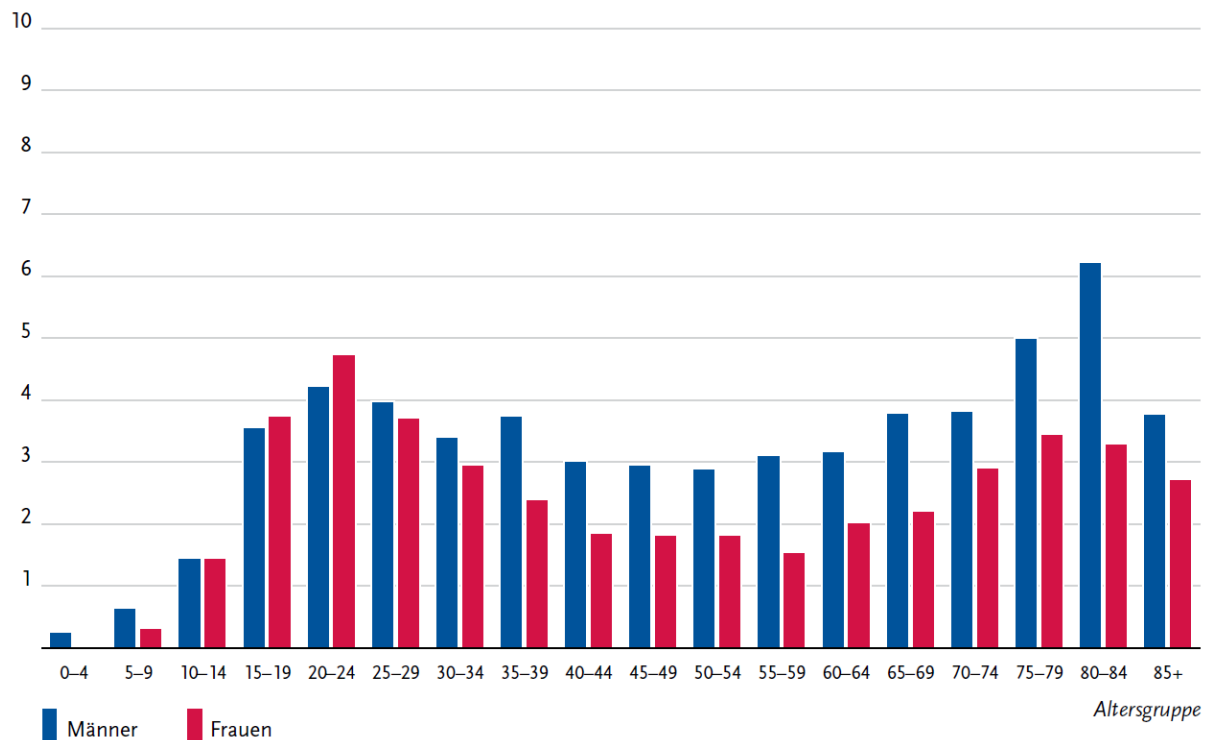


Abbildung 3-4: Altersspezifische Erkrankungsrate(n) (je 100.000) nach Geschlecht für das Hodgkin-Lymphom (ICD-10 C81) in Deutschland, 2011–2012.

Quelle: (5).

Prävalenz und Inzidenz des Hodgkin-Lymphoms in Deutschland – Datenbasis ZfKD

Das ZfKD führt die Daten der epidemiologischen Landeskrebsregister auf Bundesebene zusammen. Über eine Datenbankabfrage lassen sich gezielt Inzidenz- und Prävalenzdaten getrennt nach Altersgruppen und Jahr darstellen. Die Werte zu Inzidenz und Prävalenz des HL weichen dabei leicht von den vom RKI angegebenen Werten ab (Vergleich Prävalenz und Inzidenz des Hodgkin-Lymphoms in Deutschland – Datenbasis RKI). Für 2011 wurden 2.215 neuerkrankte Personen registriert, davon 941 Frauen und 1.274 Männer, im Jahr 2012 2.341 Neuerkrankungen und 2013 2.346 Frauen und Männer mit HL (Tabelle 3–5) (41).

Tabelle 3–5: Inzidenz und Prävalenz des Hodgkin-Lymphoms in Deutschland – Datenbasis ZfKD

	2011		2012		2013	
	weiblich	männlich	weiblich	männlich	weiblich	männlich
Neuerkrankungen	941	1.274	1.033	1.308	1.011	1.335
Rohe Erkrankungsrate ^a	2,3	3,3	2,5	3,3	2,5	3,4
5-Jahres-Prävalenz	3.994	5.303	4.078	5.342	4.159	5.461

a: pro 100.000 Einwohner in Deutschland

Quelle: (41)

Inzidenz des Hodgkin-Lymphoms in Deutschland – Datenbasis GEKID

Grundlagen der Angaben des RKI beruhen u. a. auf dem GEKID-Atlas. Der GEKID-Atlas stellt Inzidenzen verschiedener Krebserkrankungen auf Ebene von Bundesländern dar, basierend auf die durch die epidemiologischen Krebsregister registrierten Neuerkrankungen (42). Für das Jahr 2012 wurden 2.309 Neuerkrankungen für HL (ICD-10 C81) gemeldet, hiervon 1.330 Männer und 979 Frauen. Im folgenden Jahr 2013 wurden 2.281 Neuerkrankungen gemeldet (1.312 Männer und 969 Frauen) (43).

Die geschätzten altersspezifischen Inzidenzraten sind in Tabelle 3–6 getrennt nach Geschlecht abgebildet. Im Jahr 2013 betragen die rohe Inzidenzrate der Männer 3,38 und die der Frauen 2,36 (pro 100.000).

Tabelle 3–6: Geschätzte altersspezifische Raten für Deutschland (pro 100.000) – Neuerkrankungen (Inzidenz) in 2013, Datenstand März 2016

Altersgruppe	Männlich	Weiblich
0-4	0,00	0,27
5-9	1,47	0,00
10-14	1,34	0,94
15-19	3,09	5,08
20-24	5,30	5,10
25-29	4,84	4,68
30-34	3,90	2,57
35-39	4,54	2,09
40-44	4,91	1,62
45-49	2,58	1,58
50-54	2,92	1,64
55-59	2,57	1,30
60-64	2,71	1,59
65-69	2,72	2,00
70-74	4,30	3,09
75-79	4,69	3,34
80-84	4,07	3,12
85+	2,59	2,62
Rohe Rate	3,38	2,36

Quelle: (44)

Prävalenz und Inzidenz des Hodgkin-Lymphoms in Deutschland – Datenbasis Globocan

Weitere Daten zu Prävalenz und Inzidenz in Deutschland finden sich in der Globocan Datenbank der IARC. Hier werden für das Jahr 2012 insgesamt 2.017 Neuerkrankungen berichtet, hiervon 1.081 Männer und 936 Frauen. Die 5-Jahres-Prävalenz lag im Jahr 2012 bei 6.632, hiervon 3.682 Männer und 2.950 Frauen (45). Bei diesen Daten handelt es sich um eine Extrapolation gepoolter Registerangaben aus neun deutschen Bundesländern, weshalb von einer Unterschätzung auszugehen ist (46).

Zusammenfassend sind die Angaben zu Neuerkrankungen und 5-Jahres-Prävalenz der verwendeten Quellen in Tabelle 3–7 angegeben.

Tabelle 3–7: Neuerkrankungen pro Jahr und 5-Jahres-Prävalenz in Deutschland, 2012

2012	RKI	ZfKD	GEKID	Globocan
Neuerkrankungen pro Jahr	2.230	2.341	2.309	2.017
5-Jahres-Prävalenz	9.300	9.420	n. a.	6.632
GEKID: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.; n. a.: nicht angegeben; RKI: Robert Koch-Institut; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten				

Quelle: (5, 41, 44, 45)

Die Daten des RKI bzw. ZfKD werden als am präzisesten bewertet, da diese Register die vollständigsten Daten auswerten und präsentieren. Für die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation werden daher nur die Angaben des RKI und ZfKD verwendet und sowohl für die Inzidenz als auch für die Prävalenz ein Mittelwert aus beiden Quellen gebildet. Für die nachfolgenden Berechnungen werden somit 2.286 Neuerkrankungen im Jahr 2012 verwendet sowie eine 5-Jahres-Prävalenz von 9.249 Patienten für 2011 (siehe auch Tabelle 3–4 und Tabelle 3–5) und 9.360 Patienten für das Jahr 2012.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die Neuerkrankungsraten sowie Fallzahlen gemäß RKI und GEKID zeigen im Verlauf der letzten Jahre keine erkennbaren, wesentlichen Veränderungen (5, 44). Zwischen den Jahren 2006 und 2012 gab es lediglich einen leichten Anstieg der Inzidenzraten. Auch wenn eine Prognose der Prävalenz und Inzidenz in den nächsten fünf Jahren letztendlich nicht sicher vorhersagbar ist, kann man davon ausgehen, dass sich keine wesentlichen Veränderungen ergeben werden.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3–8 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/)

Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3–8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Pembrolizumab	256–1.021	220–879

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3–8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Zielpopulation gemäß Zulassung

„Pembrolizumab ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin, oder nach Versagen einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin, wenn eine autologe Stammzelltransplantation nicht in Frage kommt, angezeigt“ (9, 10).

Die relevante Zielpopulation ist somit eine Teilpopulation der Patienten mit HL und umfasst Patienten mit klassischem HL die eine (mehrfach) rezidivierende oder refraktäre Erkrankung aufweisen und nicht auf BV angesprochen haben.

BV wird angewendet bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ HL:

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

Die Anwendung von BV ist beschränkt auf HL, die den Oberflächenmarker CD30 tragen. Dieser Oberflächenmarker tritt, im Gegensatz zum nodulär lymphozyten-prädominanten Typ (NLPHL), beim klassischen HL auf und wird daher auch zur Diagnostik der klassischen Form des HL verwendet (47). Anhand des Anwendungsgebietes für Pembrolizumab werden zwei Populationen wie folgt unterschieden (Abbildung 3-5):

- Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die für eine SZT in Frage kommen
- 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 um eine weitere SZT.

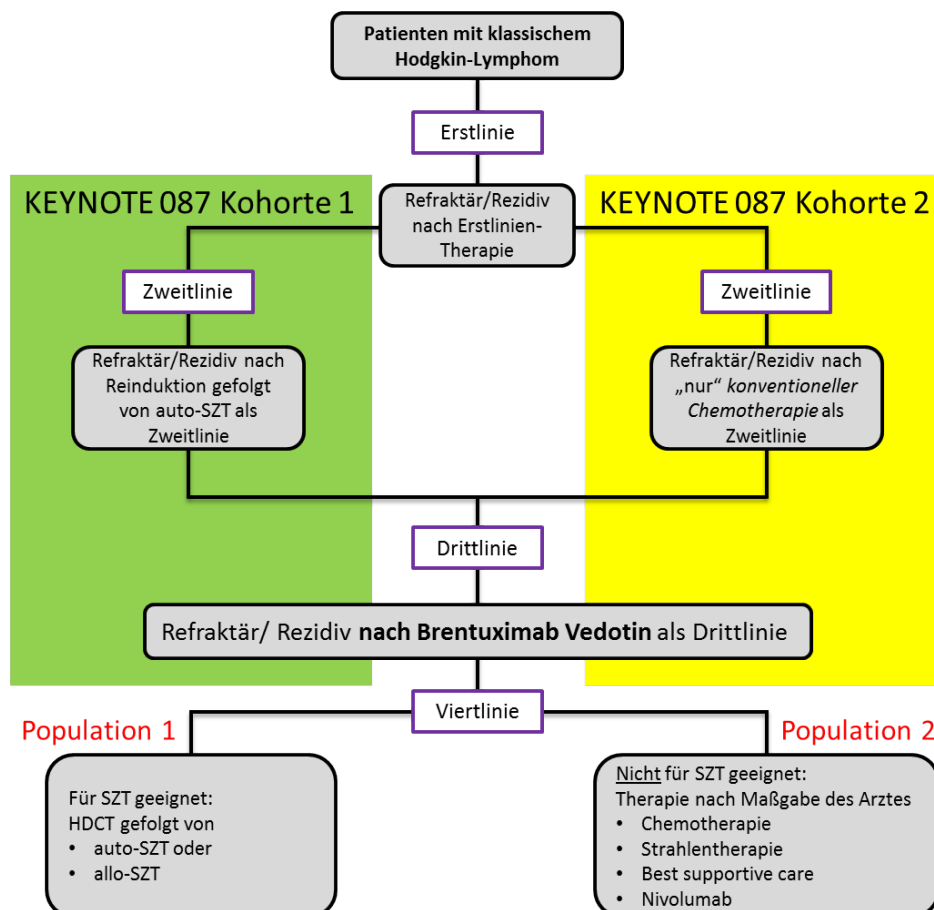


Abbildung 3-5: Ableitung und Aufteilung der Zielpopulation gemäß Zulassung von Pembrolizumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphom

allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; HDCT: Hochdosischemotherapie; SZT: Stammzelltransplantation

Die Berechnung der Zielpopulation erfolgt analog Abbildung 3-6. Ausgehend von der Anzahl der Patienten mit HL werden für jeden Schritt die Anteile der Patienten ermittelt und diese dann auf die Anzahl der Patienten vom vorherigen Schritt bezogen.

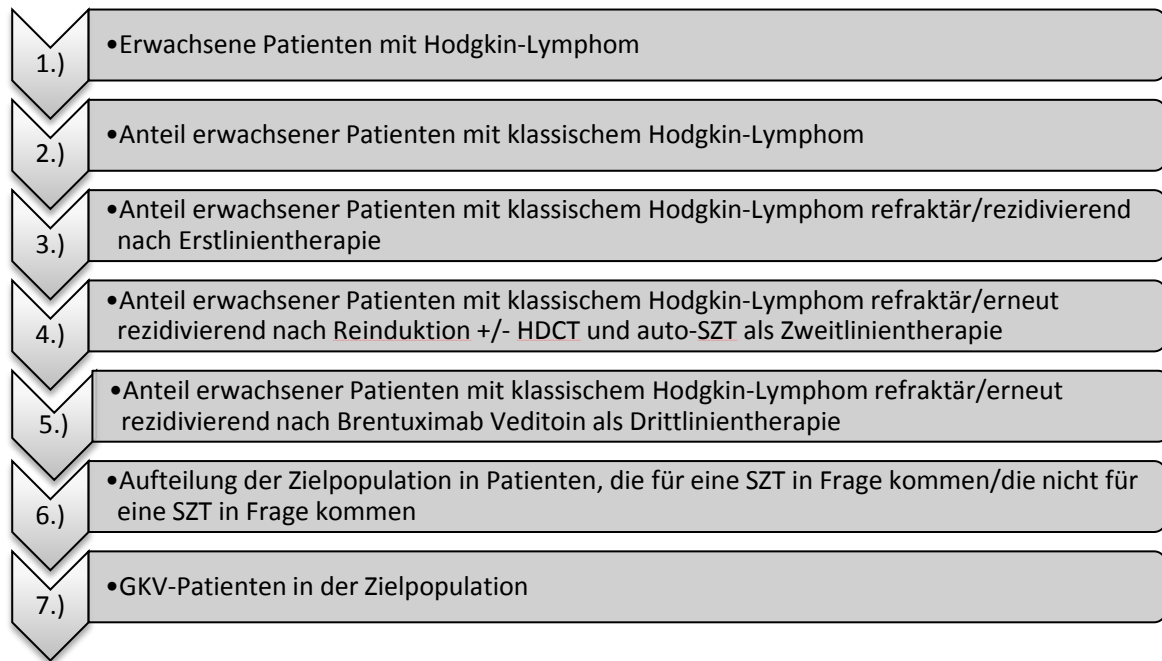


Abbildung 3-6: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation

auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HDCT: Hochdosischemotherapie; SZT: Stammzelltransplantation

1.) Anteil erwachsener Patienten mit Hodgkin-Lymphom

Ausgehend von den epidemiologischen Daten des RKI und ZfKD aus Abschnitt 3.2.3 werden für die Schätzung der Anzahl der HL-Patienten Spannen gebildet und die Unter- und Obergrenzen folgendermaßen berechnet:

- Untergrenze: 5-Jahresprävalenz 2012
- Obergrenze: 5-Jahresprävalenz 2011 + Inzidenz 2012

Aus diesen Angaben ergibt sich die in Tabelle 3–9 geschätzte Anzahl an zu behandelnder HL-Patienten.

Tabelle 3–9: Anzahl der Patienten mit Hodgkin-Lymphom

Population	Anteil	Anzahl der Patienten (n)	
		Untergrenze	Obergrenze
Patienten mit Hodgkin-Lymphom gemäß Abschnitt 3.2.3	100 %	9.360	11.535

Die Spanne bildet die Unsicherheit bezüglich des Ausgangswertes (Patienten mit HL) für die Ableitung der Zielpopulation ab. Die in den nachfolgenden Abschnitten ermittelte Anzahl an Patienten – die gemäß Anwendungsgebiet Pembrolizumab erhalten können – wird jeweils auf die Unter- und Obergrenze der Spanne aus dem vorherigen Schritt angewendet.

Die Zulassung von Pembrolizumab ist beschränkt auf erwachsene Patienten. Zur Berechnung des Anteils der erwachsenen Patienten unter denen mit klassischem HL werden die Daten des ZfKD betrachtet, die eine Aufschlüsselung nach Altersgruppen ermöglichen (41). Im Jahr 2012 wurden gemäß ZfKD insgesamt 2.341 neuerkrankte Patienten mit HL registriert. Die Anzahl der Neuerkrankungsfälle der 15- bis 19-jährigen lag 2012 bei 83 Fällen weiblicher und bei 71 Fällen männlicher Patienten. Es wird angenommen, dass sich die Neuerkrankungsfälle gleichmäßig innerhalb der Altersgruppe der 15- bis 19-jährigen verteilen. Insgesamt sind im Jahr 2012 154 Neuerkrankungsfälle in dieser Altersgruppe aufgetreten. Daraus ergeben sich 30,8 Neuerkrankungen pro Lebensjahr. Für die Altersstufen 18- bis 19-jähriger Patienten entspricht dies 61,6 Neuerkrankungen. Für den Anteil der erwachsenen Patienten mit HL werden daher 61 Neuerkrankungen zu denen der über 20-jährigen addiert, bei denen 2.113 Neuerkrankungen aufgetreten sind. Insgesamt konnten bei Erwachsenen somit 2.174 Neuerkrankungen verzeichnet werden. Dies entspricht einem Anteil von 92,9 % am Gesamtanteil aller 2.341 Neuerkrankungen im Jahre 2012 (Tabelle 3–10). Da es sich bei dieser Betrachtung nur um die Zahlen der im Jahr 2012 neuerkrankten Patienten handelt und die Prävalenz nicht berücksichtigt wird, ist von einer Unterschätzung der Patientenzahlen auszugehen.

Tabelle 3–10: Anteil erwachsener Patienten mit Hodgkin-Lymphom

Population	Anteil	Anzahl der Patienten (n)	
		Untergrenze	Obergrenze
Erwachsene Patienten mit Hodgkin-Lymphom	92,9 %	8.695	10.716

2.) Anteil erwachsener Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom

Das klassische HL macht mit 95 % den größten Teil aller HL aus (2). Das histologisch davon abgegrenzte NLPHL (5 %) kann als eigenständige Erkrankungsform angesehen werden und ist somit nicht Teil der Zielpopulation von Pembrolizumab. Die Anzahl der erwachsenen Patienten mit HL wird daher um 5 % auf den Anteil des klassischen HL reduziert (Tabelle 3–11).

Tabelle 3–11: Anteil erwachsener Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom

Population	Anteil	Anzahl der Patienten (n)	
		Untergrenze	Obergrenze
Erwachsene Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom	95,0 %	8.260	10.180

3.) Anteil erwachsener Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom refraktär/rezidivierend nach Erstlinientherapie

In der Erstlinientherapie des HL werden Kombinationschemotherapien angewendet (siehe auch Abschnitt 3.2.2). Sie heilen ca. 80 %–90 % aller HL-Patienten. Die Patienten, die nicht ansprechen, sind entweder primär refraktär oder rezidiv (Tabelle 3–12).

Tabelle 3–12: Nicht-Ansprechen auf Erstlinientherapien des klassischen Hodgkin-Lymphoms

Referenz	Anteil
Josting 2010 (14)	20,0 %
Connors 2005 (15); Von Tresckow 2011 (16)	15,0 %–20,0 %
ACS 2010 (17); Eich 2010 (18); Smith 2011 (19);	10,0 %–20,0 %
Spanne (Min–Max)	10,0 %–20,0 %
Max: Maximum; Min: Minimum	

Für die Berechnung des Anteils erwachsener Patienten mit klassischem HL, die nicht auf eine Erstlinientherapie ansprechen, wird diese Spanne von 10,0 %–20,0 % verwendet. Die Spanne enthält sowohl primär refraktäre Patienten, die in etwa 2 % aller klassischen HL ausmachen (48), als auch Patienten, die initial ansprechen, dann aber ein Rezidiv erleiden.

In Tabelle 3–13 ist der Anteil der erwachsenen Patienten mit klassischem HL berechnet, die refraktär/rezidivierend in bzw. nach der Erstlinientherapie sind.

Tabelle 3–13: Anteil erwachsener Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom refraktär/rezidivierend nach Erstlinientherapie

Population	Anteil	Anzahl der Patienten (n)	
		Untergrenze	Obergrenze
Nicht-Ansprecher in/nach der Erstlinientherapie der erwachsenen Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom	10,0 % – 20,0 %	826	2.036

4.) Anteil erwachsener Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom refraktär/erneut rezidivierend nach Reinduktion +/- HDCT und auto-SZT als Zweitlinientherapie

Patienten, die nach einer Erstlinientherapie refraktär sind oder ein Rezidiv erleiden, erhalten eine Zweitlinientherapie. Laut DGHO-Leitlinie stellt eine Reinduktionstherapie (auch Induktionstherapie oder Salvagetherapie genannt) den Behandlungsstandard dar. Bei Ansprechen der Therapie folgt eine HDCT mit anschließender auto-SZT (1). Eine solche auto-SZT erhielten z. B. in den Jahren 2011–2015 im Durchschnitt ca. 156 (Spanne: 123–180) Patienten mit HL pro Jahr; 175 Patienten im Jahr 2015 (49). Insgesamt sprechen weniger als die Hälfte aller Patienten auf eine Reinduktionstherapie gefolgt von HDCT und auto-SZT an. So wird in diversen Publikationen eine Ansprechrate von 47 %–50 % angegeben, die

restlichen 50 %–55 % der Patienten sprechen nicht auf eine Zweitlinientherapie aus Reinduktionstherapie, HDCT und auto-SZT an und sind auf weitere Therapiemaßnahmen angewiesen (Tabelle 3–14).

Tabelle 3–14: Nicht-Ansprechen auf Reinduktionstherapie, HDCT und auto-SZT als Zweitlinientherapie des klassischen Hodgkin-Lymphoms

Referenz	Anteil
Kuruvilla 2011; Smith 2011 (19, 23)	~50,0 %
Schmitz 2002 (22)	~55,0 %
Majhail 2006 (24)	53,0 %
Spanne (Min–Max)	50,0 %–55,0 %
Max: Maximum; Min: Minimum	

Bei Patienten, die nicht für eine auto-SZT geeignet sind und bei denen daher als Zweitlinientherapie nur eine Reinduktionstherapie in Frage kommt, kann davon ausgegangen werden, dass die Ansprechraten noch wesentlich geringer sind (21). Die Analysen von Aisenberg geben darüber Aufschluss, dass nur ca. 24 % der Patienten eine vollständige Remission über einen langen Zeitraum erlangen (21). Daher kann die Annahme getroffen werden, dass ca. 76 % der Patienten, die in der Zweitlinientherapie nicht für eine auto-SZT geeignet sind, erneut refraktär sind oder ein erneutes Rezidiv erleiden (50).

Zusammengenommen kann von einem Nicht-Ansprechen auf eine Zweitlinientherapie aus Reinduktion mit/ohne HDCT und auto-SZT von 50%–76% ausgegangen werden (Tabelle 3–15).

Tabelle 3–15: Anteil erwachsener Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom refraktär/rezidivierend nach Reinduktion +/- HDCT und auto-SZT als Zweitlinientherapie

Population	Anteil	Anzahl der Patienten (n)	
		Untergrenze	Obergrenze
Nicht-Ansprecher auf Reinduktion +/- HDCT und auto-SZT als Zweitlinientherapie	50,0 % – 76,0 %	413	1.547
HDCT: Hochdosischemotherapie; SZT: Stammzelltransplantation			

5.) Anteil erwachsener Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom refraktär/erneut rezidivierend nach Brentuximab Vedotin als Drittlinientherapie

Sowohl für Patienten, die als Zweitlinientherapie eine Reinduktion gefolgt von einer HDCT und auto-SZT erhalten haben, als auch für Patienten, bei denen nur eine Reinduktionstherapie erfolgte, stellt bei erneutem refraktären/rezidivierenden HL eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes den Standard als Drittlinientherapie dar (1, 2). Aufgrund

des Zulassungsstatus ist dieser Standard BV (siehe auch Zielpopulation gemäß Zulassung) (51).

Zu der BV Phase II-Studie wird von Younes et al. von einer vollständigen Remission unter BV-Therapie bei 34 % der Patienten berichtet (26). Zudem weisen 38 % der Patienten auch nach 5 Jahren eine vollständige Remission auf (25). Die Patienten in dieser Studie hatten ein refraktäres/rezidivierendes klassisches HL nach auto-SZT und erhielten anschließend BV. Somit kann davon ausgegangen werden, dass 62 %–66 % der Patienten nach auto-SZT und BV erneut ein refraktäres oder rezidivierendes HL aufweisen werden. Dieser Anteil des Nicht-Ansprechens auf eine BV-Therapie wird jedoch nach Reinduktionstherapie allein und BV-Gabe höher sein. Die sich ergebenden Patientenzahlen stellen somit eher eine Unterschätzung dar (Tabelle 3–16).

Tabelle 3–16: Anteil erwachsener Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom refraktär/rezidivierend nach BV als Drittlinientherapie

Population	Anteil	Anzahl der Patienten (n)	
		Untergrenze	Obergrenze
Nicht-Ansprecher auf BV als Drittlinientherapie	62,0 % – 66,0 %	256	1.021
BV: Brentuximab Vedotin			

6.) Aufteilung der Zielpopulation in Patienten, nach Versagen einer Therapie mit BV, die für eine SZT in Frage kommen/die nicht für eine SZT in Frage kommen

Anhand der Zulassung von Pembrolizumab wird die Zielpopulation unterschieden in Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die für eine SZT in Frage kommen, und in Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die nicht für eine SZT in Frage kommen (9, 10). Gemäß aktueller Leitlinien werden für die Behandlung des HL als Kriterien für eine Eignung/Nicht-Eignung für eine SZT das Alter und die allgemeine Fitness genannt (1, 2). Aufgrund von Einschlusskriterien in klinischen Studien, die das Höchstalter bei 60 Jahren setzten, empfiehlt die S3-Leitlinie eine SZT für Patienten bis 60 Jahren, jedoch abhängig vom allgemeinen Gesundheitszustand, auch für Patienten über 60 Jahren (2). Da jedoch aufgrund demographischer Veränderungen und verbesserter medizinischer Versorgung heutzutage auch viele ältere Patienten allgemein eine verbesserte Fitness haben, können nun auch vermehrt Patienten > 60 Jahre mit einer HDCT und anschließender auto-SZT behandelt werden (2). So gibt die aktuellste DGHO-Leitlinie von 2016 bereits ein Alterslimit von 65 Jahren an (1). Grundsätzlich ist daher das Alter für die Entscheidung, ob ein Patient für eine weitere SZT in Frage kommt, auch nicht als alleiniges Diskriminierungsmerkmal geeignet.

Vereinfacht wird jedoch zur Aufteilung der Zielpopulation in Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die für eine SZT in Frage kommen, und Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die nicht für eine SZT in Frage kommen, die Berechnung anhand des Alters der Patienten vorgenommen. Aufgrund der neueren Erkenntnisse der DGHO wird daher die Unterscheidung in Patienten ≤ 65 Jahre und > 65 Jahre gewählt. Eine Datenbankabfrage beim

ZfKD ermöglicht die Darstellung der Inzidenzfallzahlen für 2012 getrennt nach Altersgruppen (41). Unter der Annahme, dass eine gleichmäßige Verteilung der Patienten innerhalb einer Altersgruppe vorliegt, kann somit der Anteil der Patienten über 65 Jahren errechnet werden. Dabei waren 1.746 von insgesamt 2.341 Patienten ≤ 65 Jahre (74,6 %) bzw. 595 von 2.341 Patienten > 65 Jahre (25,4 %) (Tabelle 3–17). Da jedoch eine SZT auch bei älteren Patienten bei guter körperlicher Fitness durchgeführt werden kann und auf der anderen Seite auch Patienten ≤ 65 Jahre möglicherweise nicht für eine SZT geeignet sind, ist die Berechnung der Anzahl der Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die für eine SZT in Frage kommen, eher als Unterschätzung, die Anzahl der Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die nicht für eine SZT in Frage kommen, eher als Überschätzung anzusehen.

Tabelle 3–17: Aufteilung der Zielpopulation in Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die für eine SZT in Frage kommen/die nicht für eine SZT in Frage kommen

Population	Anteil	Anzahl der Patienten (n)	
		Untergrenze	Obergrenze
Zielpopulation		256	1.021
Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die für eine SZT in Frage kommen	74,6 %	191	762
Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die nicht für eine SZT in Frage kommen	25,4 %	65	259

BV: Brentuximab Vedotin; SZT: Stammzelltransplantation

Quelle: (41)

7.) GKV-Patienten in der Zielpopulation

Es wird von einem Anteil von 86,1 % GKV-Versicherten ausgegangen. Für die Berechnung wurden zum einen die aktuellsten Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit herangezogen (52) – diese belaufen sich auf 70.728.000 GKV-Versicherte im Jahr 2015 (Stand Juni 2016) – und zum anderen die Angaben zur Einwohnerzahl in Deutschland im Jahr 2015 basierend auf Grundlage des Zensus 2011 des Statistischen Bundesamtes (53) (siehe Tabelle 3–18).

Tabelle 3–18: Anteil der GKV-Versicherten in der Gesamtbevölkerung in Deutschland

	2015
Gesamtbevölkerung in Deutschland	82.175.700
GKV-Versicherte	70.728.000
Anteil GKV-Versicherte	86,1 %

Quellen: (52, 53)

Unter Einbeziehung des Anteils der GKV-Versicherten in Deutschland ergeben sich die in Tabelle 3–19 berechneten GKV-Patienten in der Zielpopulation.

Tabelle 3–19: GKV-Patienten in der Zielpopulation

Population	Anteil	Anzahl der Patienten (n)	
		Untergrenze	Obergrenze
Zielpopulation	86,1 %	220	879
Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die für eine SZT in Frage kommen	86,1 %	164	656
Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die nicht für eine SZT in Frage kommen	86,1 %	56	223

BV: Brentuximab Vedotin; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SZT: Stammzelltransplantation

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3–20 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3–20: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Pembrolizumab	<i>Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die für eine SZT in Frage kommen</i>	nicht quantifizierbar	164–656
	<i>Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die nicht für eine SZT in Frage kommen</i>	nicht quantifizierbar	56–223

BV: Brentuximab Vedotin; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SZT: Stammzelltransplantation

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3–20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem 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, konnte im Vergleich zur bestverfügbaren Evidenz ein Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt werden. Die begründeten Daten sind im Detail in Modul 4 dargestellt.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Informationsbeschaffung für den Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Als Quelle für die Beschreibung der Erkrankung, des therapeutischen Bedarfs, der Häufigkeit sowie des Krankheitsverlaufes wurde primär die für Deutschland aktuellen Leitlinien herangezogen (1, 2). Zusätzlich wurden Angaben entnommen aus internationalen Leitlinien sowie Fachbüchern, Sekundärliteratur und dort zitierten Quellen sowie aktuelle Auswertungen des RKI herangezogen.

Informationsbeschaffung für den Abschnitt 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz stützen sich auf die Publikationen des RKI „Krebs in Deutschland“ aus dem Jahr 2015, des GEKID-Atlas sowie der Globocan Datenbank der IARC (5, 44, 45).

Die in Abschnitt 3.2.3 verwendeten Quellen zu epidemiologischen Daten zur Inzidenz und Prävalenz in Deutschland wurden öffentlich zugänglichen Registerdaten entnommen. Hierzu

wurden die Internetseiten des ZfKD (<http://www.krebsdaten.de>), des RKI (<http://www.rki.de>) und der GEKID (<http://www.gekid.de>) durchsucht. Weiter wurden Daten des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen (DRST) sowie Daten aus deutschen und europäischen Studien entnommen. Hierfür wurde am 08. Dezember 2016 eine orientierende Recherche auf der Internetseite der Cochrane Library (<http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search>) durchgeführt, welche folgende Trefferzahlen lieferte:

Suchbegriff: „Hodgkin“ and „refractory“: 36 Cochrane Review, 4 Other Reviews, 112 Trials

Suchbegriff „Hodgkin“ and „relapse“: 125 Cochrane Review, 4 Other Reviews, 199 Trials

Die orientierende Recherche wurde mit einer freien Handsuche („Hodgkin“ and „refractory“; „Hodgkin“ and „relapse“) auf Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) ergänzt. Ausgewählte Literatur bzw. darin enthaltene Sekundärliteratur wurde zur Erstellung des Abschnittes 3.2.4 verwendet.

Des Weiteren wurden für die Bestimmung der Anzahl der Patienten in der GKV Kennzahlen der GKV von 2016 herangezogen sowie Angaben des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS) zur Einwohnerzahl in Deutschland am 22. Dezember 2016 (basierend auf dem Zensus 2011) (52, 53).

Ferner wurden die bisherigen Nutzenbewertungsverfahren von BV gesichtet. Bevorzugt wurden Quellen, Vorgehensweisen und Herleitungsansätze verwendet, die in diesen Verfahren bereits akzeptiert wurden.

Die Informationen zur Angabe der Anzahl an Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2.5) basieren auf Tabelle 3–19 sowie den Ausführungen in Abschnitt 4.4.3 von Modul 4A dieses Dossiers.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Hodgkin Lymphom Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen, Stand: Februar 2016. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/hodgkin-lymphom/@@view/html/index.html>. Zugriff am: 26.04.2017.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) und Deutschen Krebshilfe e.V. Leitlinienprogramm Onkologie: Hodgkin Lymphom – S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin

- Lymphoms bei erwachsenen Patienten", Version 1.0. . 2013. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-029l_S3_Hodgkin_Lymphom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_bei_Erwachsenen_2015-01.pdf. Zugriff am: 26.04.2017.
3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Hodgkin Lymphoma, Version 1.2017. Stand: 1.03.2017. URL: <https://www.nccn.org/>. Zugriff am: 27.04.2017.
 4. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Bösartige Neubildungen des lymphatischen, blutbildenden und verwandten Gewebes, als primär festgestellt oder vermutet (C81-C96). 2017. URL: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2017/block-c81-c96.htm>. Zugriff am: 26.04.2017.
 5. Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebs in Deutschland 2011/2012. 2015. 10. Ausgabe. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf?blob=publicationFile. Zugriff am: 26.04.2017.
 6. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C81: Hodgkin-Lymphom. Survival. Stand: 17.08.2016. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC81_G-ICD-10-C81-Hodgkin-Lymphom-Survival.pdf. Zugriff am: 26.04.2017.
 7. Roemer MG, Advani RH, Ligon AH, et al. PD-L1 and PD-L2 Genetic Alterations Define Classical Hodgkin Lymphoma and Predict Outcome. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(23):2690-7.
 8. Maly J, Alinari L. Pembrolizumab in classical Hodgkin's lymphoma. *European journal of haematology*. 2016;97(3):219-27.
 9. MSD SHARP & DOHME. Fachinformation KEYTRUDA[®] (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2017.
 10. MSD SHARP & DOHME. Fachinformation KEYTRUDA[®] (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pembrolizumab). Stand: Mai 2017.
 11. Deutsches Kinderkrebsregister (DKKR). Hodgkin Lymphome – Ausgewählte Kenngrößen – Deutschland (1980 – 2014), Kinder unter 15 Jahren. 2015. URL: <http://www.kinderkrebsregister.de/dkkkr/ergebnisse/auswertungen-im-detail/lymphome/hodgkin-lymphome/dmh80d.html>. Zugriff am: 26.04.2017.
 12. Eichenauer DA, Engert A, Andre M, et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2014;25 Suppl 3:iii70-5.
 13. Bröckelmann PJ, Borchmann P, Engert A. Current and future immunotherapeutic approaches in Hodgkin lymphoma. *Leukemia & lymphoma*. 2016;57(9):2014-24.
 14. Josting A, Muller H, Borchmann P, et al. Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(34):5074-80.

15. Connors JM. State-of-the-art therapeutics: Hodgkin's lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(26):6400-8.
16. von Tresckow B, Engert A. The role of autologous transplantation in Hodgkin lymphoma. *Current hematologic malignancy reports*. 2011;6(3):172-9.
17. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2010. URL: <https://old.cancer.org/acs/groups/content/@nho/documents/document/acspc-024113.pdf>. Zugriff am: 11.04.2017.
18. Eich HT, Diehl V, Gorgen H, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(27):4199-206.
19. Smith SD, Moskowitz CH, Dean R, et al. Autologous stem cell transplant for early relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: results from two transplant centres. *British journal of haematology*. 2011;153(3):358-63.
20. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO® (Nivolumab) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2017. URL: <https://www.fachinfo.de/>. Zugriff am: 19.04.2017.
21. Aisenberg AC. Problems in Hodgkin's disease management. *Blood*. 1999;93(3):761-79.
22. 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 (London, England)*. 2002;359(9323):2065-71.
23. Kuruvilla J, Keating A, Crump M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2011;117(16):4208-17.
24. Majhail NS, Weisdorf DJ, Defor TE, et al. Long-term results of autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2006;12(10):1065-72.
25. Chen R, Gopal AK, Smith SE, et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2016;128(12):1562-6.
26. Younes A, K. GA, E. SS, et al. Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(18):2183-9.
27. Bonthapally V, Wu E, Macalalad A, et al. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma post-autologous transplant: meta-analysis versus historical data. *Current medical research and opinion*. 2015;31(5):993-1001.
28. Bonthapally V, Yang H, Ayyagari R, et al. Brentuximab vedotin compared with other therapies in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma post autologous stem cell transplant: median overall survival meta-analysis. *Current medical research and opinion*. 2015;31(7):1377-89.
29. Dada R, Zekri J, Al Saadi R. Brentuximab vedotin in pretreated Hodgkin lymphoma patients: a systematic review and meta-analysis. *Expert opinion on biological therapy*. 2016;16(6):739-45.

30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-Nutzen V Beratungsanforderung 2016-B-086 Pembrolizumab (KEYTRUDA[®]) zur Behandlung des refraktären, rezidivierenden (nach mindestens drei vorherigen Therapielinien) klassischen Morbus Hodgkin. Stand: 11.10.2016.
31. German Hodgkin Study Group (GHSg). German Hodgkin Study Group - Das Hodgkin Lymphom. 2017. URL: <http://www.ghsg.org/home>. Zugriff am: 11.04.2017.
32. Klimm B, Brillant C, Skoetz N, Muller H, Engert A, Borchmann P. The effect of specialized cancer treatment centers on treatment efficacy in Hodgkin's lymphoma. *Deutsches Arzteblatt international*. 2012;109(51-52):893-9.
33. Engert A, Franklin J, Eich HT, et al. Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSg HD7 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(23):3495-502.
34. Engert A, Schiller P, Josting A, et al. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(19):3601-8.
35. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *The New England journal of medicine*. 2003;348(24):2386-95.
36. Engert A, Plutschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *The New England journal of medicine*. 2010;363(7):640-52.
37. Borchmann P, Haverkamp H, Diehl V, et al. Eight cycles of escalated-dose BEACOPP compared with four cycles of escalated-dose BEACOPP followed by four cycles of baseline-dose BEACOPP with or without radiotherapy in patients with advanced-stage hodgkin's lymphoma: final analysis of the HD12 trial of the German Hodgkin Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(32):4234-42.
38. von Tresckow B, Plutschow A, Fuchs M, et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(9):907-13.
39. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*. 2012;379(9828):1791-9.
40. Cheah CY, Chihara D, Horowitz S, et al. Patients with classical Hodgkin lymphoma experiencing disease progression after treatment with brentuximab vedotin have poor outcomes. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2016;27(7):1317-23.
41. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch Institut (RKI). Datenbankabfrage zu Inzidenz und Prävalenz für Morbus Hodgkin (C81), Fallzahlen in Deutschland 2011–2013. . 2016. URL:

- http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_nod_e.html. Zugriff am: 13.03.2017.
42. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Der interaktive Krebs-Atlas der GEKID. Methodische Hinweise. Stand: Juni 2016. URL: <http://www.gekid.de/>. Zugriff am: 26.04.2017.
 43. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Atlas der Krebsinzidenz und Krebsmortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Ergebnisse der Hochrechnungen für Deutschland. Datenlieferung März 2016. URL: <http://www.gekid.de/>. Zugriff am: 26.04.2017.
 44. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Inzidenz und Mortalität von Krebserkrankungen in den Bundesländern; Altersspezifische Angaben. . 2014. URL: <http://www.gekid.de/>. Zugriff am: 26.04.2017.
 45. GLOBOCAN. Factsheet Germany Country Fast Stat 2012. URL: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx. Zugriff am: 26.04.2017.
 46. GLOBOCAN. Data Sources and Methods – Germany 2012. URL: <http://globocan.iarc.fr/old/method/method.asp?country=276>. Zugriff am: 26.04.2017.
 47. Pierce JM, Mehta A. Diagnostic, prognostic and therapeutic role of CD30 in lymphoma. Expert review of hematology. 2017;10(1):29-37.
 48. Glimelius I, Diepstra A. Novel treatment concepts in Hodgkin lymphoma. Journal of internal medicine. 2016.
 49. Deutsches Register für Stammzelltransplantationen (DRST). Jahresbericht. 2015. URL: <http://www.drst.de/download/jb2015.pdf>. Zugriff am: 26.04.2017.
 50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 153 – Dossierbewertung Brentuximab Vedotin gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Auftrag: G12-05. 2013. URL: https://www.iqwig.de/download/G12-05_Brentuximab_Vedotin_Bewertung_35a_Abs1_Satz10_SGBV.pdf. Zugriff am: 26.04.2017.
 51. Takeda Pharma A/S. Fachinformation ADCETRIS® (Brentuximab Vedotin) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2016. URL: <https://www.fachinfo.de/>. Zugriff am: 11.04.2017.
 52. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln 2016. URL: <http://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/kennzahlen-daten-bekanntmachungen.html>. Zugriff am: 26.04.2017.
 53. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung und Erwerbstätigkeit. Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. 2016. URL: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Bevoelkerungsst-and/Bevoelkerungsfortschreibung.html>. Zugriff am: 26.04.2017.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3–21 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3–21: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab	Klassisches Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung 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	21-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 200 mg wird 1x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben (1, 2).	17 Zyklen	1 Tag je Zyklus

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die für eine SZT in Frage kommen</i>				
HDCT gefolgt von auto-SZT	Klassisches Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung 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	<u>Mögliche DRG-Kombinationen^a:</u> Variante 1: DRG A42A gefolgt von DRG A15B Variante 2: DRG A42A gefolgt von DRG A15C Variante 3: DRG R61G plus DRG A42C gefolgt von DRG A15B Variante 4: DRG R61G plus DRG A42C gefolgt von DRG A15C Variante 5: DRG R61H plus DRG A42C gefolgt von DRG A15B Variante 6: DRG R61H plus DRG A42C gefolgt von DRG A15C (3)	1 Zyklus	<u>Mittlere Verweildauer:</u> 45,3 (16,5 + 28,8) 39,7 (16,5 + 23,2) 39,3 (4,9 + 5,6 + 28,8) 33,7 (4,9 + 5,6 + 23,2) 39,4 (5,0 + 5,6 + 28,8) 33,8 (5,0 + 5,6 + 23,2) (4)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
HDCT gefolgt von allo-SZT	Klassisches Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung 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	<u>Mögliche DRG-Kombinationen^a:</u> Variante 1: DRG Z42Z und DRG R61G gefolgt von DRG A04B Variante 2: DRG Z42Z und DRG R61G gefolgt von DRG A04C Variante 3: DRG Z42Z und DRG R61G gefolgt von DRG A04D Variante 4: DRG Z42Z und DRG R61G gefolgt von DRG A04E Variante 5: DRG Z42Z und DRG R61H gefolgt von DRG A04B Variante 6: DRG Z42Z und DRG R61H gefolgt von DRG A04C Variante 7: DRG Z42Z und DRG R61H gefolgt von DRG A04D Variante 8: DRG Z42Z und DRG R61H gefolgt von DRG A04E (3)	1 Zyklus	<u>Mittlere Verweildauer:</u> 67,7 (4,0 + 4,9 + 58,8) 62,9 (4,0 + 4,9 + 54,0) 51,0 (4,0 + 4,9 + 42,1) 45,7 (4,0 + 4,9 + 36,8) 67,8 (4,0 + 5,0 + 58,8) 63,0 (4,0 + 5,0 + 54,0) 51,1 (4,0 + 5,0 + 42,1) 45,8 (4,0 + 5,0 + 36,8) (4, 5)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<i>Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die nicht für eine SZT in Frage kommen</i>				
Nivolumab	Klassisches Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung nach Versagen einer auto-SZT und einer Behandlung mit BV	1x pro 14-Tage-Zyklus, 26 Zyklen (6).	26 Zyklen	1
Patientenindividuelle Therapie	Klassisches Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung 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	Patientenindividuell unterschiedlich		
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: DRG-Bezeichnungen gemäß Fallpauschalen-Katalog 2017 (4):</p> <p>DRG A04B: Knochenmarktransplantation/Stammzelltransfusion, allogene, außer bei Plasmozytom oder mit Graft-versus-Host-Krankheit Grad III und IV, mit Gabe bestimmter Stammzellen oder Alter < 16 Jahre, mit bestimmter Entnahme oder Stammzellboost</p> <p>DRG A04C: Knochenmarktransplantation/Stammzelltransfusion, allogene, < 16 Jahre, oder GVHD Grad III/IV oder außer bei Plasmozytom, mit Gabe bestimmter Stammzelle oder GVHD III/IV oder HLA-verschieden, mit bestimmter Entnahme oder Stammzellboost, oder mit intensivmedizinischer Komplexbehandlung > 1764 / 1932 / 2760 Punkte</p> <p>DRG A04D: Knochenmarktransplantation/Stammzelltransfusion, allogene, mit Graft-versus-Host-Krankheit Grad III und IV, oder außer bei Plasmozytom, HLA-verschieden oder mit Komplexbehandlung bei MRE</p> <p>DRG A04E: Knochenmarktransplantation/Stammzelltransfusion, allogene, außer bei Plasmozytom</p> <p>DRG A15B: Knochenmarktransplantation/Stammzelltransfusion, autogene, außer bei Plasmozytom, Alter < 16 Jahre oder bestimmte Entnahme oder Stammzellboost oder intensivmedizinische Komplexbehandlung > 588 / 552 / 552 Aufwandspunkte</p> <p>DRG A15C: Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, autogene, außer bei Plasmozytom, Alter > 15 Jahre, ohne bestimmte Entnahme, ohne Stammzellboost oder bei Plasmozytom, mit bestimmter Entnahme oder Stammzellboost oder IntK > 392 / 368 / 368 Punkte</p> <p>DRG A42A: Stammzellentnahme bei Eigenspender mit Chemotherapie oder mit schwersten CC, Alter > 15 Jahre</p>				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
DRG A42C: Stammzellentnahme bei Eigenspender ohne Chemotherapie, Alter > 15 Jahre, ohne schwerste CC DRG R61G: Lymphom und nicht akute Leukämie, ohne Sepsis, ohne komplizierte Konstellation, ohne Agranulozytose, ohne Portimplantation, ohne Komplexbehandlung MRE, ohne komplexe Diagnostik bei Leukämie, ohne äußerst schwere CC, mit komplexer Diagnose oder Knochenaffektionen, Alter > 15 Jahre DRG R61H: Lymphom und nicht akute Leukämie, ohne Sepsis, ohne komplizierte Konstellation, ohne Agranulozytose, ohne Portimplantation, ohne Komplexbehandlung MRE, ohne komplexe Diagnostik bei Leukämie, ohne äußerst schwere CC, ohne komplexe Diagnose, ohne Knochenaffektionen allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; CC: Komplikationen und Komorbiditäten; DRG: Diagnosis Related Group; GVHD: Graft-versus-Host-Disease; HDCT: Hochdosischemotherapie; HLA: Humanes Leukozytenantigen; IntK: Intensivmedizinische Komplexbehandlung; mg: Milligramm; MRE: Multiresistenter Erreger; SZT: Stammzelltransplantation				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3–21 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Pembrolizumab

Gemäß Fachinformation ist Pembrolizumab als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin, oder nach Versagen einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin, wenn eine autologe Stammzelltransplantation nicht in Frage kommt, angezeigt (1, 2). Pembrolizumab wird in einer Dosierung von 200 mg als intravenöse Infusion über 30 Minuten einmal alle drei Wochen (21-tägiger Zyklus) gegeben.

Eine Behandlung mit Pembrolizumab erfolgt bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität. Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Pembrolizumab nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen werden.

Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Autologe Stammzelltransplantation

Der Behandlungsalgorithmus der HDCT gefolgt von auto-SZT unterteilt sich in Therapiemaßnahmen zur Stammzellentnahme, HDCT sowie Stammzelltransfusion. Die Stammzellentnahme und HDCT können innerhalb eines Krankenhausaufenthaltes über die diagnosebezogene Fallgruppe (DRG) A42A abgerechnet werden oder bei zwei Krankenhausaufenthalten mit den DRG R61G/DRG R61H plus der DRG A42C. Die Stammzelltransfusion wird anschließend über die DRG A15B oder die DRG A15C

abgerechnet (3, 4). Die patientenindividuellen Maßnahmen ergeben dabei eine mittlere Verweildauer im Krankenhaus von 33,7–45,3 Tagen (4). Die Therapie ist in einem Zyklus abgeschlossen. Eine Darstellung der einzelnen Therapiemaßnahmen und die beispielhafte Berechnung der Kosten für die HDCT gefolgt von auto-SZT ist detailliert in Abschnitt 3.3.3 unter Autologe Stammzelltransplantation dargestellt.

Allogene Stammzelltransplantation

Der Behandlungsalgorithmus der HDCT gefolgt von allo-SZT unterteilt sich in Therapiemaßnahmen zur Stammzellentnahme, HDCT sowie Stammzelltransfusion. Die Stammzellentnahme beim Fremdspender wird als DRG Z42Z angegeben. Für den Aufenthalt des HL-Patienten können für die HDCT die DRG R61G oder die DRG R61H angegeben werden. Die Stammzelltransfusion wird anschließend über die DRG A04B, A04C, A04D oder die DRG A04E abgerechnet (3, 4). Die patientenindividuellen Maßnahmen ergeben dabei eine mittlere Verweildauer im Krankenhaus von 45,7–67,8 Tagen (4). Die Therapie ist in einem Zyklus abgeschlossen. Eine Darstellung der einzelnen Therapiemaßnahmen und die beispielhafte Berechnung der Kosten für die HDCT gefolgt von allo-SZT ist detailliert in Abschnitt 3.3.3 unter Allogene Stammzelltransplantation dargestellt.

Nivolumab

Laut Fachinformation ist Nivolumab zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen HL bei Erwachsenen nach einer auto-SZT und Behandlung mit BV indiziert (6). Nivolumab wird in einer Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht (KG) verabreicht, was alle zwei Wochen intravenös über einen Zeitraum von 60 Minuten gegeben wird.

Die Behandlung mit Nivolumab soll gemäß Fachinformation so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen besteht oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird. Eine präzise, maximale Therapiedauer ist nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen werden.

Patientenindividuelle Therapie

Die Behandlung der Patienten, die nicht für eine weitere SZT in Frage kommen, erfolgt patientenindividuell nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien. Der G-BA definiert diese Therapie als palliative Therapieoption und zählt z. B. lokale Strahlentherapie, Chemotherapie oder BSC dazu (siehe auch Abschnitt 3.3.5) (7).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3–22 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3–21). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3–22: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pembrolizumab	Klassisches Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen mit rezidivierender oder refraktärer Erkrankung 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	21-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 200 mg wird 1x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben (1, 2).	17 ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
<i>Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die für eine SZT in Frage kommen</i>			
HDCT gefolgt von auto-SZT	Klassisches Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen mit rezidivierender oder refraktärer Erkrankung 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	<u>Mögliche DRG-Kombinationen^b:</u> Variante 1: DRG A42A gefolgt von DRG A15B Variante 2: DRG A42A gefolgt von DRG A15C Variante 3: DRG R61G plus DRG A42C gefolgt von DRG A15B Variante 4: DRG R61G plus DRG A42C gefolgt von DRG A15C Variante 5: DRG R61H plus DRG A42C gefolgt von DRG A15B Variante 6: DRG R61H plus DRG A42C gefolgt von DRG A15C (3)	<u>Mittlere Verweildauer:</u> 45,3 (16,5 + 28,8) 39,7 (16,5 + 23,2) 39,3 (4,9 + 5,6 + 28,8) 33,7 (4,9 + 5,6 + 23,2) 39,4 (5,0 + 5,6 + 28,8) 33,8 (5,0 + 5,6 + 23,2) (4)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
HDCT gefolgt von allo-SZT	Klassisches Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung 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	<u>Mögliche DRG-Kombinationen^b:</u> Variante 1: DRG Z42Z und DRG R61G gefolgt von DRG A04B Variante 2: DRG Z42Z und DRG R61G gefolgt von DRG A04C Variante 3: DRG Z42Z und DRG R61G gefolgt von DRG A04D Variante 4: DRG Z42Z und DRG R61G gefolgt von DRG A04E Variante 5: DRG Z42Z und DRG R61H gefolgt von DRG A04B Variante 6: DRG Z42Z und DRG R61H gefolgt von DRG A04C Variante 7: DRG Z42Z und DRG R61H gefolgt von DRG A04D Variante 8: DRG Z42Z und DRG R61H gefolgt von DRG A04E (3)	<u>Mittlere Verweildauer:</u> 67,7 (4,0 + 4,9 + 58,8) 62,9 (4,0 + 4,9 + 54,0) 51,0 (4,0 + 4,9 + 42,1) 45,7 (4,0 + 4,9 + 36,8) 67,8 (4,0 + 5,0 + 58,8) 63,0 (4,0 + 5,0 + 54,0) 51,1 (4,0 + 5,0 + 42,1) 45,8 (4,0 + 5,0 + 36,8) (4)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<i>Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die nicht für eine SZT in Frage kommen</i>			
Nivolumab	Klassisches Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung nach Versagen einer auto-SZT und einer Behandlung mit BV	14-Tage-Zyklus: Nivolumab 3 mg/kg wird 1x alle 2 Wochen per Infusion gegeben (6).	26 ^a
Patientenindividuelle Therapie	Klassisches Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung 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	Patientenindividuell unterschiedlich	
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Es handelt sich um eine rechnerische Darstellung auf Basis der Jahrestherapie. b: DRG-Bezeichnungen gemäß Fallpauschalen-Katalog 2017 (4): DRG A04B: Knochenmarktransplantation/Stammzelltransfusion, allogene, außer bei Plasmozytom oder mit Graft-versus-Host-Krankheit Grad III und IV, mit Gabe bestimmter Stammzellen oder Alter < 16 Jahre, mit bestimmter Entnahme oder Stammzellboost DRG A04C: Knochenmarktransplantation/Stammzelltransfusion, allogene, < 16 Jahre, oder GVHD Grad III/IV oder außer bei Plasmozytom, mit Gabe bestimmter Stammzelle oder GVHD III/IV oder HLA-verschieden, mit bestimmter Entnahme oder Stammzellboost, oder mit intensivmedizinischer Komplexbehandlung > 1764 / 1932 / 2760 Punkte DRG A04D: Knochenmarktransplantation/Stammzelltransfusion, allogene, mit Graft-versus-Host-Krankheit Grad III und IV, oder außer bei Plasmozytom, HLA-verschieden oder mit Komplexbehandlung bei MRE DRG A04E: Knochenmarktransplantation/Stammzelltransfusion, allogene, außer bei Plasmozytom DRG A15B: Knochenmarktransplantation/Stammzelltransfusion, autogene, außer bei Plasmozytom, Alter < 16 Jahre oder bestimmte Entnahme oder Stammzellboost oder intensivmedizinische Komplexbehandlung > 588 / 552 / 552 Aufwandspunkte DRG A15C: Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, autogene, außer bei Plasmozytom, Alter > 15 Jahre, ohne bestimmte Entnahme, ohne Stammzellboost oder bei Plasmozytom, mit bestimmter Entnahme oder Stammzellboost oder IntK > 392 / 368 / 368 Punkte DRG A42A: Stammzellentnahme bei Eigenspender mit Chemotherapie oder mit schwersten CC, Alter > 15 Jahre DRG A42C: Stammzellentnahme bei Eigenspender ohne Chemotherapie, Alter > 15 Jahre, ohne schwerste CC DRG R61G: Lymphom und nicht akute Leukämie, ohne Sepsis, ohne komplizierte Konstellation, ohne Agranulozytose, ohne Portimplantation, ohne Komplexbehandlung MRE, ohne komplexe Diagnostik bei</p>			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<p>Leukämie, ohne äußerst schwere CC, mit komplexer Diagnose oder Knochenaffektionen, Alter > 15 Jahre DRG R61H: Lymphom und nicht akute Leukämie, ohne Sepsis, ohne komplizierte Konstellation, ohne Agranulozytose, ohne Portimplantation, ohne Komplexbehandlung MRE, ohne komplexe Diagnostik bei Leukämie, ohne äußerst schwere CC, ohne komplexe Diagnose, ohne Knochenaffektionen</p> <p>allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; CC: Komplikationen und Komorbiditäten; DRG: Diagnosis Related Group; GVHD: Graft-versus-Host-Disease; HDCT: Hochdosischemotherapie; HLA: Humanes Leukozytenantigen; IntK: Intensivmedizinische Komplexbehandlung; mg: Milligramm; MRE: Multiresistenter Erreger; SZT: Stammzelltransplantation</p>			

Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel

Pembrolizumab

Bei der zugrunde gelegten Therapie mit Pembrolizumab erfolgt am ersten Tag eines 3 wöchigen Behandlungszyklus je eine intravenöse Infusion (1, 2). Die Therapie ist laut Fachinformation von Pembrolizumab zeitlich nicht begrenzt, weshalb die Behandlungsdauer standardisiert auf ein Jahr (365 Tage) bezogen wird. Der Behandlungszyklus von 21 Tagen entspricht dabei 17 Zyklen innerhalb eines Jahres. Die einmalige Gabe von Pembrolizumab innerhalb dieses Zeitraumes entspricht somit 17 Behandlungstagen im Jahr.

Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr für die zweckmäßige Vergleichstherapie

Autologe Stammzelltransplantation

Die HDCT gefolgt von auto-SZT ist eine einmalig angewendete Behandlung. Die mittlere Verweildauer im Krankenhaus beläuft sich durch patientenindividuelle Therapiemaßnahmen auf 33,7-45,3 Tage (siehe auch Abschnitt 3.3.3 unter Autologe Stammzelltransplantation) (4).

Allogene Stammzelltransplantation

Die HDCT gefolgt von allo-SZT ist eine einmalig angewendete Behandlung. Die mittlere Verweildauer im Krankenhaus beträgt dabei 45,7-67,8 Tage (siehe auch Abschnitt 3.3.3 unter Allogene Stammzelltransplantation) (4).

Nivolumab

Die Behandlung mit Nivolumab erfolgt laut Fachinformation einmal innerhalb eines 2-wöchigen Behandlungszyklus (6). Laut Fachinformation ist die Therapie mit Nivolumab zeitlich nicht begrenzt, weshalb die Behandlungsdauer auf ein Jahr bezogen wird. Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht je einem Tag in 26 Zyklen, also maximal 26 Behandlungstagen im Jahr.

Patientenindividuelle Therapie

Die Wahl der palliativen Therapieoptionen erfolgt patientenindividuell nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien. Somit sind Behandlungsmodus und Anzahl der Behandlungstage patientenindividuell unterschiedlich (siehe auch Abschnitt 3.3.5).

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3–23 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3–23: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab	Klassisches Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen mit rezidivierender oder refraktärer Erkrankung 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	17 ^a	200 mg; 2 Durchstechflaschen à 100 mg	17 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 34 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 3.400 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die für eine SZT in Frage kommen</i>				
HDCT gefolgt von auto-SZT	Klassisches Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen mit rezidivierender oder refraktärer Erkrankung 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	n. a.	n. a.	n. a.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
HDCT gefolgt von allo-SZT	Klassisches Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung 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	n. a.	n. a.	n. a.
<i>Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die nicht für eine SZT in Frage kommen</i>				
Nivolumab	Klassisches Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung nach Versagen einer auto-SZT und einer Behandlung mit BV	26 ^a	3 mg/kg; 228,9 mg; 2x 100 mg + 1x 40 mg	52 Durchstechflaschen à 100 mg + 26 Durchstechflaschen à 40 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 6.240 mg
Patientenindividuelle Therapie	Klassisches Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung 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	Patientenindividuell unterschiedlich		
<p>a: Es handelt sich um eine rechnerische Darstellung auf Basis der Jahrestherapie allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; HDCT: Hochdosischemotherapie; mg: Milligramm; n. a.: nicht anwendbar; SZT: Stammzelltransplantation</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3–23 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Angaben zu den Kalkulationsgrundlagen (Berechnung des Verbrauchs)

Grundlage der Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs, pro Patient für die jeweilige zVT, sind die offiziellen Angaben zu den Dosierungen der betrachteten Arzneimittel in den jeweils aktuell gültigen Fachinformationen (1, 2, 6) und den anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient und Jahr.

Bei Medikamenten, die nach Körpergewicht patientenindividuell dosiert werden, wurde das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen in Deutschland von 76,3 kg nach den Angaben des Mikrozensus 2013 (8) zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs herangezogen.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels

Pembrolizumab

Gemäß der Fachinformation von Pembrolizumab wird eine Dosierung von 200 mg zu Beginn jedes 3-wöchigen Zyklus empfohlen (1, 2). Mit einer Packungsgröße von 100 mg Pembrolizumab je Durchstechflasche werden zwei Durchstechflaschen pro Zyklus benötigt. Die Durchstechflaschen werden für die erforderliche Dosis pro Behandlung komplett verbraucht, womit sich bei der Behandlung mit Pembrolizumab kein Verwurf ergibt. Bei maximal 17 Zyklen pro Jahr beläuft sich der jährliche Gesamtverbrauch auf 34 Durchstechflaschen à 100 mg Pembrolizumab pro Patient.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Stammzelltransplantation

Die HDCT gefolgt von auto-SZT bzw. HDCT gefolgt von allo-SZT stellen keine medikamentösen Therapien dar. Die Darstellungen des Verbrauchs sind für diese Behandlungsformen nicht anwendbar (siehe auch Abschnitt 3.3.3).

Nivolumab

Die empfohlene Dosierung von Nivolumab ist 3 mg/kg innerhalb eines 2-wöchigen Behandlungszyklus (6). Einem erwachsenen Patienten werden bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 76,3 kg (8) pro Zyklus 228,9 mg Nivolumab verabreicht. Unter Berücksichtigung des Verwurfs entspricht dies bei jährlich maximal 26 Zyklen einem Jahresdurchschnittsverbrauch an Nivolumab von 52 Durchstechflaschen à 100 mg und 26 Durchstechflaschen à 40 mg.

Patientenindividuelle Therapie

Die Behandlung mit einer palliativen patientenindividuellen Therapie ist patientenindividuell unterschiedlich (siehe auch Abschnitt 3.3.5).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3–24 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3–24: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Pembrolizumab	KEYTRUDA® 50 mg 1 Stück: Taxe-VK = 2.095,38 €	1.977,22 € (1,77 € ^b ; 116,39 €)
	KEYTRUDA® 100 mg 1 Stück: Taxe-VK = 4.133,43 €	3.898,87 € (1,77 € ^b ; 232,79 €)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
<i>Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die für eine SZT in Frage kommen</i>		
HDCT gefolgt von auto-SZT	n. a.	n. a.
HDCT gefolgt von allo-SZT	n. a.	n. a.
<i>Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die nicht für eine SZT in Frage kommen</i>		
Nivolumab	OPDIVO® 40 mg 1 Stück: Taxe-VK = 590,04 €	556,21 € (1,77 € ^b ; 32,06 €)
	OPDIVO® 100 mg 1 Stück: Taxe-VK = 1.458,62 €	1.376,70 € (1,77 € ^b ; 80,15 €)
Patientenindividuelle Therapie	Patientenindividuell unterschiedlich	
a: Kosten GKV nach Abzug der gesetzlichen Rabatte b: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V c: Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HDCT: Hochdosischemotherapie; mg: Milligramm; n. a.: nicht anwendbar; SGB: Sozialgesetzbuch; SZT: Stammzelltransplantation; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3–24 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3–24 stellen die Apothekenverkaufspreise (Taxe-VK, inkl. 19 % Mehrwertsteuer [MwSt.]) zu den patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Taxe-VK abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen. Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde die Packung mit dem aktuell günstigsten Preis pro mg gemäß Taxe-VK der Lauer-Taxe gewählt. Die Preisabfragen erfolgten für alle medikamentösen Therapien am 22.03.2017 (9). Parallel- oder Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei der Arzneimittelversorgung sind:

- Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V von 1,77 €/Arzneimittel
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V von 7 % auf den Herstellerabgabepreis ohne MwSt.

Die im Rahmen der Verhandlung nach § 130b SGB V auf Basis der Nutzenbewertung vereinbarten Rabatte sind ebenfalls in den folgenden Kostenberechnungen berücksichtigt.

Basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabelle 3–23) und den Arzneimittelkosten (Tabelle 3–24) werden zunächst die jährlichen Kosten der Arzneimitteltherapie ermittelt.

Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Pembrolizumab

Pembrolizumab ist als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und als Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung erhältlich (1, 2). Der Apothekenverkaufspreis für eine Packung Pembrolizumab mit je 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung beträgt 2.095,38 € für eine Packung mit je 4 ml à 25 mg/ml (entsprechend 100 mg) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 4.133,43 €

Tabelle 3–25: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels pro Patient

Bezeichnung	KEYTRUDA® (Pembrolizumab)	
	50 mg (1 Stück)	100 mg (4 ml à 25 mg/ml)
Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK)	2.095,38 €	4.133,43 €
abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €	-1,77 €
abzgl. Herstellerrabatt [§ 130a Abs. 1 und 1a SGB V]	-116,39 €	-232,79 €
abzgl. Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	k. A.	k. A.
abzgl. Generikarabatt [§ 130a Abs. 3b SGB V]	k. A.	k. A.
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive (Taxe-VK – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	1.977,22 €	3.898,87 €
Maximale Arzneimittelkosten		
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient aus GKV-Perspektive	(3.898,87 € x 2 Gaben) x 17 Zyklen = 132.561,58 €	
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; mg: Milligramm; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis		

Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, ergibt sich für die einzelnen Wirkstärken von KEYTRUDA[®] (Pembrolizumab) je Packung ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von:

- 1.977,22 € für die 50 mg (ein Stück) Packung,
- 3.898,87 € für die 100 mg (4 ml à 25 mg/ml) Packung.

Gemäß Fachinformation von KEYTRUDA[®] (Pembrolizumab) werden pro Patient und Behandlungszyklus 200 mg gegeben (1, 2).

Die Behandlung erfolgt in einem 3-wöchigen Zyklus, wodurch sich 17 Behandlungszyklen pro Jahr ergeben. Pro Jahr werden für einen durchschnittlichen Patienten 34 Durchstechflaschen à 100 mg benötigt. Insgesamt entstehen der GKV somit maximale Arzneimittelkosten in Höhe von 132.561,58 € pro Patient.

Angaben zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Stammzelltransplantationen

Stammzelltransplantationen erfolgen regelhaft als stationäre Behandlung. Die Berechnungen der Jahrestherapiekosten für die HDCT gefolgt von auto-SZT bzw. HDCT gefolgt von allo-SZT erfolgen daher anhand des Entgeltsystems im Krankenhaus mittels DRG-Fallpauschalenkatalog 2017 (10). Die Ermittlung der zu nutzenden diagnosebezogenen Fallgruppen (DRG) erfolgte mit dem vom InEK zertifizierten DRG-Groupier GetDRG, der von der DRG Research Group online zur Verfügung gestellt wird (3). Zur Bestimmung der korrekten DRG ist hierbei die Eingabe von Haupt- und Nebendiagnosen sowie anzuwendende Prozeduren erforderlich. Der für 2017 festgelegte Einheitliche Bundesbasisfallwert (BBFW), auf dessen Grundlage die Entgelte bestimmt werden, beläuft sich auf 3.376,11 € (11).

Autologe Stammzelltransplantation

Für die Berechnung der Kosten der HDCT gefolgt von auto-SZT muss zwischen Prozeduren zur Stammzellentnahme, der durchzuführenden HDCT und Stammzelltransfusion unterschieden werden (Tabelle 3–26).

Tabelle 3–26: Kosten für eine Hochdosischemotherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation

Kosten der HDCT gefolgt von auto-SZT		
<i>Stammzellentnahme mit Chemotherapie (ein Krankenhausaufenthalt)</i>		
Kategorie	Beschreibung der Eingabedaten	Eingabedaten
Hauptdiagnosen	Stammzellspender	Z52.01
Nebendiagnose	Gemischtzelliges klassisches HL	C81.2
Prozeduren	Entnahme von hämatopoetischen Stammzellen aus peripherem Blut zur Eigenspende	5-410.10
Kategorie	Beschreibung der Ausgabedaten	DRG
Berücksichtigte DRG	Stammzellentnahme bei Eigenspende mit Chemotherapie oder mit schwersten CC, Alter > 15 Jahre	A42A
Einheitlicher Bundesbasisfallwert 2017		3.376,11 €
Bewertungsrelation		3,151
Effektives Entgelt		10.638,12 €
<i>Stammzellentnahme mit separater Chemotherapie (zwei Krankenhausaufenthalte)</i>		
Kategorie	Beschreibung der Eingabedaten	Eingabedaten
Hauptdiagnosen	Stammzellspender	Z52.01
Nebendiagnose	Gemischtzelliges klassisches HL	C81.2
Prozeduren	Entnahme von hämatopoetischen Stammzellen aus peripherem Blut zur Eigenspende	5-410.10
Kategorie	Beschreibung der Ausgabedaten	DRG
Berücksichtigte DRG	Stammzellentnahme bei Eigenspende ohne Chemotherapie, Alter > 15 Jahre, ohne schwerste CC	A42C
Einheitlicher Bundesbasisfallwert 2017		3.376,11 €
Bewertungsrelation		1,306
Effektives Entgelt		4.409,20 €
Kategorie	Beschreibung der Eingabedaten	Eingabedaten
Hauptdiagnosen	Gemischtzelliges klassisches HL	C81.2
Nebendiagnose	–	–
Prozeduren	Nicht komplexe Chemotherapie: 1 Tag: 1 Medikament;	8-542.11
	Nicht komplexe Chemotherapie: 1 Tag: 1 Medikament;	8-542.11
	Nicht komplexe Chemotherapie: 4 Tage: 2 Medikamente	8-542.42

Kosten der HDCT gefolgt von auto-SZT		
Kategorie	Beschreibung der Ausgabedaten	DRG
Berücksichtigte DRG	Lymphom und nicht akute Leukämie, ohne Sepsis, ohne komplizierte Konstellation, ohne Agranulozytose, ohne Portimplantation, ohne Komplexbehandlung MRE, ohne komplexe Diagnostik bei Leukämie, ohne äußerst schwere CC, ohne komplexe Diagnose, ohne Knochenaffektionen	R61H
Kategorie	Beschreibung der Ausgabedaten	DRG
Einheitlicher Bundesbasisfallwert 2017 Bewertungsrelation Effektives Entgelt		3.376,11 € 0,777 2.623,24 €
Berücksichtigte DRG	Lymphom und nicht akute Leukämie, ohne Sepsis, ohne komplizierte Konstellation, ohne Agranulozytose, ohne Portimplantation, ohne Komplexbehandlung MRE, ohne komplexe Diagnostik bei Leukämie, ohne äußerst schwere CC, mit komplexer Diagnose oder Knochenaffektionen, Alter > 15 Jahre	R61G
Einheitlicher Bundesbasisfallwert 2017 Bewertungsrelation Effektives Entgelt		3.376,11 € 0,804 2.714,39 €
Stammzelltransfusion		
Kategorie	Beschreibung der Eingabedaten	Eingabedaten
Hauptdiagnosen Nebendiagnose Prozeduren	Gemischtzelliges klassisches HL – Transfusion von peripher gewonnenen hämatopoetischen Stammzellen: Autogen: Ohne In-vitro-Aufbereitung	C81.2 – 8-805.00
Kategorie	Beschreibung der Ausgabedaten	DRG
Berücksichtigte DRG	Knochenmarktransplantation/Stammzelltransfusion, autogen, außer bei Plasmozytom, Alter < 16 Jahre oder bestimmte Entnahme oder Stammzellboost oder intensivmedizinische Komplexbehandlung > 588/552/552 Aufwandspunkte	A15B
Einheitlicher Bundesbasisfallwert 2017 Bewertungsrelation Effektives Entgelt		3.376,11 € 11,498 38.818,51 €
Berücksichtigte DRG	Knochenmarktransplantation/Stammzelltransfusion, autogen, außer bei Plasmozytom, Alter > 15 Jahre, ohne bestimmte Entnahme, ohne Stammzellboost oder bei Plasmozytom, mit bestimmter Entnahme oder Stammzellboost oder IntK > 392/368/368 Punkte	A15C
Einheitlicher Bundesbasisfallwert 2017 Bewertungsrelation Effektives Entgelt		3.376,11 € 7,584 25.604,42 €

Kosten der HDCT gefolgt von auto-SZT	
Kosten der Stammzellentnahme inklusive HDCT (Min–Max)	7.032,44 €–10.638,12 €
Kosten der Stammzelltransfusion (Min–Max)	25.604,42 €–38.818,51 €
Gesamtkosten der HDCT gefolgt von auto-SZT pro Patient (Min–Max)	32.636,86 €–49.456,63 €
auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; CC: Komplikationen oder Komorbiditäten; DRG: Diagnosis Related Groups; HDCT: Hochdosischemotherapie; HL: Hodgkin-Lymphom; IntK: Intensivmedizinische Komplexbehandlung; Max: Maximum; Min: Minimum; MRE: Multiresistenter Erreger	

Die Deutsche Kodierrichtlinie für 2017 gibt die Verwendung des Codes für die Hauptdiagnose „Z52.01“ für Stammzellspender vor (10), was für die Bestimmung des DRG als Hauptdiagnose verwendet wurde. Bei der auto-SZT sind Stammzellspender und -empfänger identisch. In dem Fall wurde die Nebendiagnose ICD-10 C81.2 „gemischtzelliges klassisches Hodgkin-Lymphom“ exemplarisch ergänzt. Die Berechnung mit einer anderen Spezifikation des HL (C81.1 „Nodulär-sklerosierendes klassisches Hodgkin-Lymphom“, C81.3 „Lymphozytenarmes klassisches Hodgkin-Lymphom“ oder C81.4 „Lymphozytenreiches klassisches Hodgkin-Lymphom“) hat keinen Einfluss auf die Bestimmung der DRG und damit auf die Kosten (3).

Zur Stammzellgewinnung wird heutzutage fast ausschließlich die Entnahme von Stammzellen aus peripherem Blut verwendet. Hierfür wurde als Prozedur der Code „5-410.10 Entnahme von hämatopoetischen Stammzellen aus peripherem Blut zur Eigenspende“ gewählt (10).

Wird innerhalb eines Krankenhausaufenthaltes die Stammzellentnahme mit der HDCT durchgeführt, kann die DRG A42A „Stammzellentnahme bei Eigenspende mit Chemotherapie oder mit schwersten CC, Alter > 15 Jahre“ abgerechnet werden (Tabelle 3–26). In Kombination mit der Bewertungsrelation von 3,151 für die DRG A42A (4) und dem BFW (11) ergibt sich damit ein effektives Entgelt von 10.638,12 € für die Stammzellentnahme mit Chemotherapie.

Erfolgen Stammzellentnahme und HDCT bei zwei Krankenhausaufenthalten, so wird die DRG A42C „Stammzellentnahme bei Eigenspende ohne Chemotherapie, Alter > 15 Jahre, ohne schwerste CC“ mit einem effektiven Entgelt von 4.409,20 € verwendet. Zur HDCT wird das BEAM-Schema aus Carmustin, Cytarabin, Etoposidphosphat und Melphalan verwendet (12). In Abhängigkeit von den patientenindividuellen Gegebenheiten (z. B. Verweildauer im Krankenhaus, Alter, Komplikationen) können die DRG R61H mit einem effektiven Entgelt von 2.623,24 € oder die DRG R61G mit einem effektiven Entgelt von 2.714,39 € abgerechnet werden. Für die Stammzellentnahme mit separat durchgeführter Chemotherapie ergibt sich somit ein effektives Entgelt von 7.032,44 € (DRG R61H + DRG A42C) oder 7.123,59 € (DRG R61G + DRG A42C).

Für die Stammzelltransfusion wurde C81.2 „gemischtzelliges klassisches Hodgkin-Lymphom“ als Hauptdiagnose verwendet sowie als Prozedur 8-805.00 „Transfusion von peripher gewonnenen hämatopoetischen Stammzellen: Autogen: Ohne In-vitro-Aufbereitung“

(13). Die zu berücksichtigenden DRG ergeben sich aus patientenindividuellen Gegebenheiten und sind demnach entweder die DRG A15B „Knochenmarktransplantation/Stammzelltransfusion, autogen, außer bei Plasmozytom, Alter < 16 Jahre oder bestimmte Entnahme oder Stammzellboost oder intensivmedizinische Komplexbehandlung > 588/552/552 Aufwandspunkte“ mit einem effektiven Entgelt von 38.818,51 €, oder die DRG A15C „Knochenmarktransplantation/Stammzelltransfusion, autogen, außer bei Plasmozytom, Alter > 15 Jahre, ohne bestimmte Entnahme, ohne Stammzellboost oder bei Plasmozytom, mit bestimmter Entnahme oder Stammzellboost oder IntK > 392/368/368 Punkte“ mit einem effektiven Entgelt von 25.604,42 €

Je nach verwendeter DRG-Kombination ergeben sich unterschiedliche Kosten für die HDCT gefolgt von auto-SZT:

- Variante 1 aus DRG A42A gefolgt von DRG A15B: 49.456,63 €
- Variante 2 aus DRG A42A gefolgt von DRG A15C: 36.242,54 €
- Variante 3 aus DRG R61G plus DRG A42C gefolgt von DRG A15B: 45.942,10 €
- Variante 4 aus DRG R61G plus DRG A42C gefolgt von DRG A15C: 32.728,01 €
- Variante 5 aus DRG R61H plus DRG A42C gefolgt von DRG A15B: 45.850,95 €
- Variante 6 aus DRG R61H plus DRG A42C gefolgt von DRG A15C: 32.636,86 €

Die Gesamtkosten für eine HDCT gefolgt von auto-SZT belaufen sich somit auf 32.636,86 €–49.456,63 €(Tabelle 3–26).

Allogene Stammzelltransplantation

Für die Berechnung der Kosten der HDCT gefolgt von allo-SZT muss zwischen Prozeduren zur Stammzellentnahme, Chemotherapie und Stammzelltransfusion unterschieden werden (Tabelle 3–27).

Tabelle 3–27: Kosten für eine Hochdosischemotherapie gefolgt von allogener Stammzelltransplantation

Kosten der HDCT gefolgt von allo-SZT		
<i>Stammzellentnahme</i>		
Kategorie	Beschreibung der Eingabedaten	Eingabedaten
Hauptdiagnosen	Stammzellspender	Z52.01
Nebendiagnose	–	–
Prozeduren	Entnahme von hämatopoetischen Stammzellen aus peripherem Blut zur allogenen Spende (verwandt oder nicht-verwandt)	5-410.11
Kategorie	Beschreibung der Ausgabedaten	DRG
Berücksichtigte DRG	Stammzellentnahme bei Fremdspender	Z42Z
Einheitlicher Bundesbasisfallwert 2017		3.376,11 €
Bewertungsrelation		0,000
Effektives Entgelt		n. a.^a
Krankenhausindividuelles Entgelt		4.850,00 €^a
<i>Chemotherapie</i>		
Kategorie	Beschreibung der Eingabedaten	Eingabedaten
Hauptdiagnosen	Gemischtzelliges klassisches HL	C81.2
Nebendiagnose	–	–
Prozeduren	Nicht komplexe Chemotherapie: 4 Tage: 2 Medikamente	8-542.42
Kategorie	Beschreibung der Ausgabedaten	DRG
Berücksichtigte DRG	Lymphom und nicht akute Leukämie, ohne Sepsis, ohne komplizierte Konstellation, ohne Agranulozytose, ohne Portimplantation, ohne Komplexbehandlung MRE, ohne komplexe Diagnostik bei Leukämie, ohne äußerst schwere CC, ohne komplexe Diagnose, ohne Knochenaffektionen	R61H
Einheitlicher Bundesbasisfallwert 2017		3.376,11 €
Bewertungsrelation		0,777
Effektives Entgelt		2.623,24 €
Berücksichtigte DRG	Lymphom und nicht akute Leukämie, ohne Sepsis, ohne komplizierte Konstellation, ohne Agranulozytose, ohne Portimplantation, ohne Komplexbehandlung MRE, ohne komplexe Diagnostik bei Leukämie, ohne äußerst schwere CC, mit komplexer Diagnose oder Knochenaffektionen, Alter > 15 Jahre	R61G

Kosten der HDCT gefolgt von allo-SZT		
Einheitlicher Bundesbasisfallwert 2017		3.376,11 €
Bewertungsrelation		0,804
Effektives Entgelt		2.714,39 €
Stammzelltransfusion		
Kategorie	Beschreibung der Eingabedaten	Eingabedaten
Hauptdiagnosen	Gemischtzelliges klassisches HL	C81.2
Nebendiagnose	–	–
Prozeduren	Art der In-vitro-Aufbereitung bei Entnahme, Positivanreicherung Transfusion von peripher gewonnenen hämatopoetischen Stammzellen: Allogen, HLA-identisch, nicht verwandter Spender: Nach In-vitro-Aufbereitung	5-410.20 8-805.52
Kategorie	Beschreibung der Ausgabedaten	DRG
Berücksichtigte DRG	Knochenmarktransplantation/Stammzelltransfusion, allogen, außer bei Plasmozytom oder mit Graft-versus-Host-Krankheit Grad III und IV, mit Gabe bestimmter Stammzellen oder Alter < 16 Jahre, mit bestimmter Entnahme oder Stammzellboost	A04B
Einheitlicher Bundesbasisfallwert 2017		3.376,11 €
Bewertungsrelation		32,637
Effektives Entgelt		110.186,10 €
Berücksichtigte DRG	Knochenmarktransplantation/Stammzelltransfusion, allogen, < 16 Jahre, oder GVHD Grad III/IV oder außer bei Plasmozytom, mit Gabe bestimmter Stammzellen oder GVHD III/IV oder HLA-verschieden, mit bestimmter Entnahme oder Stammzellboost, oder mit intensivmedizinischer Komplexbehandlung > 1764/1932/2760 Punkte	A04C
Einheitlicher Bundesbasisfallwert 2017		3.376,11 €
Bewertungsrelation		26,371
Effektives Entgelt		89.031,40 €
Berücksichtigte DRG	Knochenmarktransplantation/Stammzelltransfusion, allogen, mit Graft-versus-Host-Krankheit Grad III und IV, oder außer bei Plasmozytom, HLA-verschieden oder mit Komplexbehandlung bei multiresistenten Erregern	A04D
Einheitlicher Bundesbasisfallwert 2017		3.376,11 €
Bewertungsrelation		17,771
Effektives Entgelt		59.996,85 €
Berücksichtigte DRG	Knochenmarktransplantation/Stammzelltransfusion, allogen, außer bei Plasmozytom	A04E

Kosten der HDCT gefolgt von allo-SZT		
Einheitlicher Bundesbasisfallwert 2017		3.376,11 €
Bewertungsrelation		15,771
Effektives Entgelt		53.244,63 €
Kosten der Stammzellentnahme		4.850,00 €
Kosten der Chemotherapie (Min–Max)		2.623,24 €–2.714,39 €
Kosten der Stammzelltransfusion (Min–Max)		53.244,63 €–110.186,10 €
Gesamtkosten der HDCT gefolgt von allo-SZT pro Patient (Min–Max)		60.717,87 €–117.750,49 €
a: DRG Z42Z: für diese Leistung ist ein krankenhausindividuelles Entgelt zu vereinbaren (4). Die Kosten wurden dem Entgelttarif des Klinikums der Universität Tübingen entnommen (5)		
allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; DRG: Diagnosis Related Groups; GVHD: Graft-versus-Host-Disease; HDCT: Hochdosischemotherapie; HL: Hodgkin-Lymphom; HLA: Humanes Leukozytenantigen; n. a.: nicht anwendbar; Max: Maximum; Min: Minimum; MRE: Multiresistenter Erreger; n. a.: nicht anwendbar		

Als Hauptdiagnose wurde für die Stammzellentnahme der Code „Z52.01“ für Stammzellspender verwendet sowie die Prozedur „Entnahme von hämatopoetischen Stammzellen aus peripherem Blut zur allogenen Spende (verwandt oder nicht-verwandt)“ 5-410.11 (10). Bei der allo-SZT sind Stammzellspender und -empfänger nicht identisch. In dem Fall wurde keine Nebendiagnose ergänzt.

Anhand dieser Angaben wurde die DRG Z42Z „Stammzellentnahme bei Fremdspender“ ermittelt. Diese DRG wird nicht durch den Fallpauschalenkatalog vergütet. Für die Abrechnung dieser Leistung ist ein krankenhausindividuelles Entgelt zu vereinbaren (4). Beispielhaft wurde für die Stammzellentnahme beim Fremdspender der vom Klinikum der Universität Tübingen angegebene Betrag von 4.850,00 € für die Berechnung dieser Leistung verwendet (5).

Für die durchzuführende HDCT beim Stammzellempfänger wurde als Hauptdiagnose exemplarisch C81.2 „gemischtzelliges klassisches Hodgkin-Lymphom“ verwendet. Die HDCT ist BuFlu4, eine Kombination aus Busulfan und Fludarabin, welche über 4 Tage gegeben wird (14). Demnach wurde die Prozedur 8-542.42 (nicht komplexe Chemotherapie: 4 Tage, 2 Medikamente) angegeben. In Abhängigkeit von den patientenindividuellen Gegebenheiten können die DRG R61H mit einem effektiven Entgelt von 2.623,24 € oder die DRG R61G mit einem effektiven Entgelt von 2.714,39 € abgerechnet werden.

Für die Stammzelltransfusion wurde exemplarisch C81.2 „gemischtzelliges klassisches Hodgkin-Lymphom“ als Hauptdiagnose verwendet sowie die Prozeduren 5-410.20 „Art der In-vitro-Aufbereitung bei Entnahme, Positivanreicherung“ und 8-805.52 „Transfusion von peripher gewonnenen hämatopoetischen Stammzellen: Allogen, HLA-identisch, nicht verwandter Spender: Nach In-vitro-Aufbereitung“ (13). Die Verwendung von alternativen Prozeduren (verwandter Spender/nicht-HLA-identischer Spender sowie die Art der In-vitro-

Aufbereitung bzw. ohne In-vitro-Aufbereitung) haben keinen Einfluss auf das Ergebnis der DRG-Zuordnung und damit auf das Entgelt (3).

Die zu berücksichtigenden DRG sind in Abhängigkeit von den patientenindividuellen Gegebenheiten die DRG A04B mit einem effektiven Entgelt von 110.186,10 €, die DRG A04C mit einem effektiven Entgelt von 89.031,40 €, A04D berechnet mit 59.996,85 € oder die DRG A04E mit dem abzurechnenden effektiven Entgelt von 53.244,63 €. Daraus ergibt sich ein effektives Entgelt von 53.244,63 €–110.186,10 € für die Stammzelltransfusion.

Je nach verwendeter DRG-Kombination ergeben sich unterschiedliche Kosten für die HDCT gefolgt von allo-SZT:

- Variante 1 aus Z42Z gefolgt von DRG R61G gefolgt von DRG A04B: 117.750,49 €
- Variante 2 aus Z42Z gefolgt von DRG R61G gefolgt von DRG A04C: 96.595,79 €
- Variante 3 aus Z42Z gefolgt von DRG R61G gefolgt von DRG A04D: 67.561,24 €
- Variante 4 aus Z42Z gefolgt von DRG R61G gefolgt von DRG A04E: 60.809,02 €
- Variante 5 aus Z42Z gefolgt von DRG R61H gefolgt von DRG A04B: 117.659,34 €
- Variante 6 aus Z42Z gefolgt von DRG R61H gefolgt von DRG A04C: 96.504,64 €
- Variante 7 aus Z42Z gefolgt von DRG R61H gefolgt von DRG A04D: 67.470,09 €
- Variante 8 aus Z42Z gefolgt von DRG R61H gefolgt von DRG A04E: 60.717,87 €

Die Gesamtkosten für eine HDCT gefolgt von allo-SZT belaufen sich somit auf 60.717,87 €–117.750,49 € (Tabelle 3–27).

Nivolumab

Der Apothekenverkaufspreis für eine Packung Nivolumab 50 mg beträgt 590,04 € und für eine Packung Nivolumab 100 mg 1.458,62 €

Tabelle 3–28: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab pro Patient

Bezeichnung	OPDIVO® (Nivolumab)	
	50 mg (1 Stück)	100 mg (1 Stück)
Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK)	590,04 €	1.458,62 €
abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €	-1,77 €
abzgl. Herstellerrabatt [§ 130a Abs. 1 und 1a SGB V]	-32,06 €	-80,15 €
abzgl. Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	k. A.	k. A.
abzgl. Generikarabatt [§ 130a Abs. 3b SGB V]	k. A.	k. A.
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive (Taxe-VK – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	556,21 €	1.376,70 €
Maximale Arzneimittelkosten		
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient aus GKV-Perspektive	(1.376,70 € x 2 Gaben + 556,21 € x 1 Gabe) x 26 Zyklen = 86.049,86 €	
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; mg: Milligramm; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis		

Der Taxe-VK für Nivolumab beruht auf der Wirkstärke von OPDIVO®, das als preisgünstigstes Präparat aus der Lauer-Taxe entnommen wurde.

Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, ergibt sich für die einzelnen Wirkstärken von OPDIVO® je Packung ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von:

- 556,21 € für die 50 mg (ein Stück) Packung,
- 1.376,70 € für die 100 mg (ein Stück) Packung.

OPDIVO® (Nivolumab) wird einmal pro 2-wöchigen Zyklus in einer empfohlenen Dosierung von 3 mg/kg verabreicht (6), was bei einem erwachsenen Patienten einem Verbrauch von zwei Durchstechflaschen à 100 mg und einer Durchstechflasche à 40 mg pro Zyklus entspricht. Bei einem jährlichen Verbrauch von 52 Durchstechflaschen à 100 mg und 26 Durchstechflaschen à 40 mg ergeben sich jährliche Arzneimittelkosten für die Nivolumab-Behandlung von 86.049,86 € pro Patient. Eventuell anfallender Verwurf wurde bei dieser Kalkulation berücksichtigt.

Patientenindividuelle Therapie

Die Kosten für eine patientenindividuelle Therapie sind patientenindividuell unterschiedlich (siehe auch Abschnitt 3.3.5).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3–29 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3–29: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Klassisches Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung 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	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	17
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	1	17
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die für eine SZT in Frage kommen</i>				
HDCT gefolgt von auto-SZT	Klassisches Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung 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	Gabe von Filgrastim, parenteral (ZE40.10, OPS 6-002.19)	1	1
		Thrombozytenkonzentrat (ZE108.02, OPS 8-800.61 bis ZE108.03, OPS 8-800.62)	1	1
		Krankengeld ab Tag 43 (bis Tag 100)	58	58

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
HDCT gefolgt von allo-SZT	Klassisches Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung 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	Fremdbezug von hämatopoetischen Stammzellen innerhalb Deutschlands inkl. Transportkosten (ZE2017-35)	1	1
		Gabe von Filgrastim, parenteral (ZE40.10, OPS 6-002.19)	1	1
		Gabe von Posaconazol, oral (ZE150.19, OPS 6-007.0j)	1	1
		Thrombozytenkonzentrat (ZE108.04, OPS 8-800.63)	1	1
		Erythrozytenkonzentrat (ZE107.03, OPS 8-800.c3)	1	1
		Krankengeld ab Tag 43 (bis Tag 100)	58	58
<i>Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die nicht für eine SZT in Frage kommen</i>				
Nivolumab (OPDIVO®)	Klassisches Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung nach Versagen einer auto-SZT und einer Behandlung mit BV	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	26
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer: 02101)	1	26

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Patientenindividuelle Therapie	Klassisches Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung 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	Patientenindividuell unterschiedlich		
<p>allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HDCT: Hochdosismethotherapie; n. a.: nicht anwendbar; OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel; SZT: Stammzelltransplantation; ZE: Zusatzentgelt</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3–29 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die in Tabelle 3–29 aufgeführten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden auf Basis der aktuellen Fachinformationen pro Behandlung oder Episode pro Jahr zusammengestellt (1, 2, 6).

Leistungen, die sich auf Behandlungszyklen beziehen, wurden für ein Jahr hochgerechnet. Dabei werden nur Leistungen berücksichtigt, die für alle Patienten erforderlich sind. Leistungen, die in Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen während der Behandlung stehen, aber nicht für jeden Patienten infrage kommen, sowie Zusatzleistungen, bei denen sich laut Fachinformation bei der Inanspruchnahme keine regelhaften Unterschiede bei allen aufgeführten Produkten ergeben (wie zum Beispiel die Grundpauschale für onkologische Behandlungen durch einen Facharzt), werden nicht berücksichtigt.

Spezielle Begründung zu einzelnen Leistungen:

Pembrolizumab

Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern

Entsprechend der Fachinformation von Pembrolizumab ist die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern notwendig (1, 2). Für die Herstellung dieser Lösung ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 71,00 € je Einheit abrechnungsfähig (15).

Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten

Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgt als intravenöse Infusion über 30 Minuten (1, 2). Für die Infusion mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten ist gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) 02100 ein Betrag von 6,00 € abrechnungsfähig (16).

*Autologe Stammzelltransplantation**Gabe von Filgrastim, parenteral*

Die medikamentöse Stimulation zur Stammzellmobilisierung wird bereits durch die entsprechenden Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) für die Stammzellentnahme abgedeckt. Jedoch können die verwendeten Medikamente, wie Filgrastim, zusätzlich abgerechnet werden (13). Die empfohlene Dosierung von Filgrastim zur Mobilisierung peripherer Blutstammzellen mit anschließender auto-SZT ist 0,5–1,0 Mio. internationale Einheiten (IE) (entspricht 5–10 µg) je kg KG je Tag (17). Dabei wird Filgrastim zusätzlich zur Chemotherapie-Begleitmedikation in einer Dosierung von 0,5 Mio. IE/kg KG/Tag von Tag 5–7 verabreicht. Die für die Zellapherese benötigte Menge ist 0,5 Mio. IE/kg KG/Tag an den Tagen 1–7. Ab Tag 7 wird Filgrastim bis zur Regeneration (ca. Tag 14) in einer Dosierung von 1 Mio. IE/kg KG/Tag gegeben. Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht eines Erwachsenen in Deutschland von 76,3 kg (siehe 3.3.2) werden somit insgesamt 915,6 Mio. IE verabreicht. Diese Menge kann über den OPS 6-002.19 (Filgrastim, parenteral 850 Mio. IE bis unter 950 Mio. IE) abgerechnet werden. Hierfür ist ein krankenhausespezifisches Entgelt zu vereinbaren. Der Betrag von 309,61 € wurde daher beispielhaft dem Entgelttarif des Klinikums der Universität Tübingen entnommen (ZE40.10) (5).

Thrombozytenkonzentrat

Zur HDCT gefolgt von auto-SZT bekommen die Patienten Blutprodukte wie Thrombozytenkonzentrate (18). Die Menge ist patientenindividuell unterschiedlich. Es werden dabei ca. 2–3 patientenbezogene Thrombozytenkonzentrate verabreicht (18). Die hierfür anzugebenden OPS 8-800.61 (2 patientenbezogene Thrombozytenkonzentrate) und 8-800.62 (3 bis unter 5 patientenbezogene Thrombozytenkonzentrate) sind als krankenhausespezifisches Zusatzentgelt ZE108.02 bzw. ZE108.03 mit 851,99 €–1.451,05 € abrechenbar (5).

Krankengeld ab Tag 43 (bis Tag 100)

Bei einer HDCT gefolgt von auto-SZT werden die Patienten mehrere Wochen im Krankenhaus aufgenommen. Bei einer Krankschreibung des Patienten zahlt der Arbeitgeber für die ersten 42 Tage den Lohn fort. Ab Tag 43 wird von den Krankenkassen Krankengeld gezahlt, welches 70 % des Bruttoverdienstes, jedoch nicht mehr als 90 % des Nettoverdienstes ist (19). Bei einer männlichen, kinderlosen Person mit beispielhaft 3.000 € Bruttogehalt ergibt sich ein tägliches Bruttokrankengeld von 56,62 € (19). Durch die Verweildauer im Krankenhaus und der hohen Ansteckungsgefahr für die Patienten aufgrund der HDCT, sind diese Patienten nicht arbeitsfähig. Daher wird von einer Krankschreibung von ca. 100 Tagen bei einem HL-Patienten mit auto-SZT-Behandlung ausgegangen. Die

zusätzliche GKV-Leistung beläuft sich somit auf die Zahlung des Krankengeldes für 58 Tage à 56,62 €brutto.

Allogene Stammzelltransplantation

Fremdbezug von hämatopoetischen Stammzellen innerhalb Deutschlands inkl.

Transportkosten

Bei der HDCT gefolgt von allo-SZT müssen die Stammzellen des Spenders bezogen werden. Gemäß dem Entgelttarif des Klinikums der Universität Tübingen können für den Fremdbezug von hämatopoetischen Stammzellen innerhalb Deutschlands inkl. der Transportkosten mit dem Zusatzentgelt ZE20217-35 13.135,20 €abgerechnet werden (5).

Gabe von Filgrastim, parenteral

Die medikamentöse Stimulation zur Stammzellmobilisierung wird bereits durch die entsprechenden OPS für die Stammzellentnahme abgedeckt. Jedoch können die verwendeten Medikamente, wie Filgrastim, zusätzlich abgerechnet werden (13). Die empfohlene Dosierung von Filgrastim zur Mobilisierung peripherer Blutstammzellen mit anschließender allo-SZT ist 0,5–1,0 Mio. IE (entspricht 5–10 µg) je kg KG je Tag (17). Dabei wird Filgrastim zusätzlich zur Chemotherapie-Begleitmedikation in einer Dosierung von 0,5 Mio. IE/kg KG/Tag von Tag 5–7 verabreicht. Die für die Zellapherese benötigte Menge ist 0,5 Mio. IE/kg KG/Tag an den Tagen 1–7. Ab Tag 7 wird Filgrastim bis zur Regeneration (ca. Tag 14) in einer Dosierung von 1 Mio. IE/kg KG/Tag gegeben. Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht eines Erwachsenen in Deutschland von 76,3 kg (siehe 3.3.2) werden somit insgesamt 915,6 Mio. IE verabreicht. Diese Menge kann über den OPS 6-002.19 (Filgrastim, parenteral 850 Mio. IE bis unter 950 Mio. IE) abgerechnet werden. Hierfür ist ein krankenhausindividuelles Entgelt zu vereinbaren. Der Betrag von 309,61 € wurde daher beispielhaft dem Entgelttarif des Klinikums der Universität Tübingen entnommen (ZE40.10) (5).

Gabe von Posaconazol, oral

Das Antimykotikum Posaconazol wird prophylaktisch bei immungeschwächten Patienten, wie bei Durchführung einer HDCT, gegeben (20, 21). Aufgrund des hohen Infektionsrisikos nach einer HDCT wird davon ausgegangen, dass die Patienten Posaconazol für ca. 100 Tage erhalten (22). Zur Prophylaxe einer invasiven Pilzkrankung wird Posaconazol als Suspension in einer Dosierung von 200 mg (5 ml) dreimal täglich gegeben (20, 23). Somit ergibt sich für den gesamten Behandlungszeitraum eine Gesamtmenge von 60.000 mg. Diese Menge kann mit der OPS 6-007.0j als krankenhausindividuelles Zusatzentgelt ZE150.19 abgerechnet werden. Gemäß dem Entgelttarif des Klinikums der Universität Tübingen werden 9.999,40 €erstattet (5).

Thrombozytenkonzentrat

Zur HDCT gefolgt von allo-SZT bekommen die Patienten Blutprodukte wie Thrombozytenkonzentrate (18). Die Menge ist patientenindividuell unterschiedlich. Es werden dabei ca. 5 bis unter 7 patientenbezogene Thrombozytenkonzentrate verabreicht (18).

Die hierfür anzugebende OPS 8-800.63 ist als krankenhausindividuelles Zusatzentgelt ZE108.04 mit 2.342,98 € abrechenbar (5).

Erythrozytenkonzentrat

Zur HDCT gefolgt von allo-SZT bekommen die Patienten Blutprodukte wie Erythrozytenkonzentrate (18). Da die Menge patientenindividuell unterschiedlich ist, wird hier von der geringsten Menge für Patienten >16 Jahren, also der Verabreichung von 16 Transfusionseinheiten (TE) bis unter 24 TE, ausgegangen. Die OPS 8-800.c3 ist als krankenhausindividuelles Zusatzentgelt ZE107.03 mit 1.548,42 € abrechenbar (5).

Krankengeld ab Tag 43 (bis Tag 100)

Bei einer HDCT gefolgt von allo-SZT werden die Patienten mehrere Wochen im Krankenhaus aufgenommen. Bei einer Krankschreibung des Patienten zahlt der Arbeitgeber für die ersten 42 Tage den Lohn fort. Ab Tag 43 wird von den Krankenkassen Krankengeld gezahlt, welches 70 % des Bruttoverdienstes, jedoch nicht mehr als 90 % des Nettoverdienstes ist (19). Bei einer männlichen, kinderlosen Person mit beispielhaft 3.000 € Bruttogehalt ergibt sich ein tägliches Bruttokrankengeld von 56,62 € (19). Durch die Verweildauer im Krankenhaus und der hohen Ansteckungsgefahr für die Patienten aufgrund der HDCT, sind diese Patienten nicht arbeitsfähig. Daher wird von einer Krankschreibung von ca. 100 Tagen bei einem HL-Patienten mit allo-SZT-Behandlung ausgegangen. Die zusätzliche GKV-Leistung beläuft sich somit auf die Zahlung des Krankengeldes für 58 Tage à 56,62 € brutto.

Nivolumab

Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern

Entsprechend der Fachinformation von Nivolumab ist die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern notwendig (6). Für die Herstellung dieser Lösung ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 71,00 € je Einheit abrechnungsfähig (15).

Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten

Die Behandlung mit Nivolumab erfolgt als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten (6). Für die Infusion mit einer Dauer von mindestens 60 Minuten ist gemäß EBM 02101 ein Betrag von 16,53 € abrechnungsfähig (16).

Patientenindividuelle Therapie

Die Therapie erfolgt patientenindividuell unterschiedlich, es können keine spezifischen zusätzlichen GKV-Leistungen benannt werden (siehe auch Abschnitt 3.3.5).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3–30 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3–29 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3–30: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	71,00 €
Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM- Ziffer: 02100)	6,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
<i>Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die für eine SZT in Frage kommen</i>	
HDCT gefolgt von auto-SZT	
Gabe von Filgrastim, parenteral (ZE40.10, OPS 6-002.19) ^a	309,61 €
Thrombozytenkonzentrat (ZE108.02, OPS 8-800.61 bis ZE108.03, OPS 8-800.63)	851,99 €-1.451,05 €
Krankengeld ab Tag 43 (bis Tag 100)	58 Tage à 56,62 €brutto
HDCT gefolgt von allo-SZT	
Fremdbezug von hämatopoetischen Stammzellen innerhalb Deutschlands inkl. Transportkosten (ZE2017-35) ^a	13.135,20 €
Gabe von Filgrastim, parenteral (ZE40.10, OPS 6-002.19) ^a	309,61 €
Gabe von Posaconazol, oral (ZE150.19, OPS 6-007.0j) ^a	9.999,40 €
Thrombozytenkonzentrat (ZE108.04, OPS 8-800.63)	2.342,98 €
Erythrozytenkonzentrat (ZE107.03, OPS 8-800.c3)	1.548,42 €
Krankengeld ab Tag 43 (bis Tag 100)	58 Tage à 56,62 €brutto
<i>Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die nicht für eine SZT in Frage kommen</i>	
Nivolumab (OPDIVO®)	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	71,00 €
Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM- Ziffer: 02101)	16,53 €
Patientenindividuelle Therapie	
Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
<p>a: für Leistung ist ein krankenhausindividuelles Entgelt zu vereinbaren und wurden daher dem Entgelttarif des Klinikums der Universität Tübingen entnommen</p> <p>allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p> <p>HDCT: Hochdosischemotherapie; n. a.: nicht anwendbar; OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel; SZT: Stammzelltransplantation; ZE: Zusatzentgelt</p>	

Quellen: (5, 15, 16, 19)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3–30 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Zur Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden – soweit verfügbar – die entsprechenden Ziffern aus dem EBM herangezogen und aufgeführt (Tabelle 3–30).

Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern

Für die Kostendarstellung für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ist die Hilfstaxe Anlage 3 heranzuziehen, da die zusätzlich anfallenden Kosten nicht in den von der Lauer-Taxe veröffentlichten Apothekenverkaufspreisen einbezogen sind. Laut Hilfstaxe kann für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ein Zuschlag von 71,00 € abgerechnet werden (15).

Infusionszeiten

Für eine Infusion mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten ist gemäß EBM 02100 ein Betrag von 6,00 € abrechnungsfähig sowie bei Infusionen von mindestens 60 Minuten Dauer gemäß EBM 02101 ein Betrag von 16,53 € (16).

Zusatzentgelte

Soweit eine vom Krankenhaus durchgeführte Leistung nicht durch das Fallpauschalensystem abgedeckt wird und ein krankenhausindividuelles Entgelt zu vereinbaren ist, wurden die entsprechenden Angaben dem Entgelttarif des Klinikums der Universität Tübingen 2017 entnommen (5).

Krankengeld

Eine beispielhafte Berechnung des Krankengeldes wurde der Internetplattform Finanztip entnommen. Die Höhe des Krankengeldes ist demnach bei einem Bruttogehalt von 3.000 € 56,62 € brutto (19).

Geben Sie in Tabelle 3–31 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3–29 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3–30 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3–8 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3–20 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3–31: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Klassisches Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung 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 <i>Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die für eine SZT in Frage kommen</i>	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.207,00 €	197.948,00 €– 791.792,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	102,00 €	16.728,00 €– 66.912,00 €
	Klassisches Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung 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 <i>Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die nicht für eine SZT in Frage kommen</i>	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.207,00 €	67.592,00 €– 269.161,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	102,00 €	5.712,00 €– 22.746,00 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die für eine SZT in Frage kommen</i>				
HDCT gefolgt von auto-SZT	Klassisches Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung 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	Gabe von Filgrastim, parenteral (ZE40.10, 6-002.19)	309,61 €	50.776,04 €– 203.104,16 € ^g
		Thrombozytenkonzentrat (ZE108.02, OPS 8-800.61 bis ZE108.03, OPS 8 800.62)	851,99 €– 1.451,05 €	139.726,36 €– 951.888,80 € ^g
		Krankengeld ab Tag 43 (bis Tag 100)	3.283,96 €	538.569,44 €– 2.154.277,76 € ^g
HDCT gefolgt von allo-SZT	Klassisches Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung 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	Fremdbezug von hämatopoetischen Stammzellen innerhalb Deutschlands inkl. Transportkosten (ZE2017-35) ^a	13.135,20 €	2.154.172,80 €– 8.616.691,20 € ^g
		Gabe von Filgrastim, parenteral (ZE40.10, 6-002.19)	309,61 €	50.776,04 €– 203.104,16 € ^g
		Gabe von Posaconazol, oral (ZE150.19, 6-007.0j)	9.999,40 €	1.639.901,60 €– 6.559.606,40 € ^g
		Thrombozytenkonzentrat (ZE108.04, OPS 8-800.63)	2.342,98 €	384.248,72 €– 1.536.994,88 € ^g
		Erythrozytenkonzentrat (ZE107.03, OPS 8-800.c3)	1.548,42 €	253.940,88 €– 1.015.763,52 € ^g
		Krankengeld ab Tag 43 (bis Tag 100)	3.283,96 €	538.569,44 €– 2.154.277,76 € ^g

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<i>Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die nicht für eine SZT in Frage kommen</i>				
Nivolumab (OPDIVO®)	Klassisches Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung nach Versagen einer auto-SZT und einer Behandlung mit BV	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.846,00 €	103.376,00 €– 411.658,00 € ^b
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer: 02101)	429,78 €	24.067,68 €– 95.840,94 € ^b
Patientenindividuelle Therapie	Klassisches Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung 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	Patientenindividuell unterschiedlich		
<p>a: Die Bandbreite der Zielgruppe für Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die für eine SZT in Frage kommen, bezieht sich auf 164 bis 656 Patienten.</p> <p>b: Die Bandbreite der Zielgruppe für Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die nicht für eine SZT in Frage kommen, bezieht sich auf 56 bis 223 Patienten.</p> <p>allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HDCT: Hochdosischemotherapie; n. a.: nicht anwendbar; OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel; SZT: Stammzelltransplantation; ZE: Zusatzentgelt</p>				

Die Zusatzkosten pro Patient ergeben sich aus den in Tabelle 3–29 aufgeführten Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Behandlungsmodus und den in Tabelle 3–30 angegebenen Kosten pro GKV-Leistung. Die Spannbreite der Zusatzkosten für die Population ergibt sich aus einer Patientenbandbreite von 220–879 Patienten, welche die Zielpopulation für Pembrolizumab darstellt (siehe auch 3.2.4). Die Patientenbandbreite für Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die für eine SZT in Frage kommen, beläuft sich dabei auf 164–656 und auf 56–223 für Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die nicht für eine SZT in Frage kommen.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3–32 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3–8, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3–20) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3–32: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pembrolizumab (KEYTRUDA [®])	Klassisches Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen mit rezidivierender oder refraktärer Erkrankung 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 <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 € ^b
	Klassisches Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen mit rezidivierender oder refraktärer Erkrankung 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 <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 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
<i>Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die für eine SZT in Frage kommen</i>			
HDCT gefolgt von auto-SZT	Klassisches Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung 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	37.082,42 €– 54.501,25 €	6.081.516,88 €– 35.752.820,00 € ^b
HDCT gefolgt von allo-SZT	Klassisches Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung 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	91.337,44 €– 148.370,06 €	14.979.340,16 €– 97.330.759,36 € ^b
<i>Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die nicht für eine SZT in Frage kommen</i>			
Nivolumab (OPDIVO [®])	Klassisches Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung nach Versagen einer auto-SZT und einer Behandlung mit BV	88.325,64 €	4.946.235,84 €– 19.696.617,72 €
Patientenindividuelle Therapie	Klassisches Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung 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	Patientenindividuell unterschiedlich	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3–8, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3–20 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Die Bandbreite der Zielgruppe für Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die für eine SZT in Frage kommen, bezieht sich auf 164 bis 656 Patienten.</p> <p>c: Die Bandbreite der Zielgruppe für Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die nicht für eine SZT in Frage kommen, bezieht sich auf 56 bis 223 Patienten.</p> <p>allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HDCT: Hochdosischemotherapie; SZT: Stammzelltransplantation</p>			

Angaben zu den Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

Die Jahrestherapiekosten für die Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) summieren sich für die Patientenpopulation „Klassisches Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung 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 – Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die für eine SZT in Frage kommen“ pro erwachsenen Patienten auf insgesamt ca. 133.870,58 €

Für die Therapie mit Pembrolizumab ergeben sich unter Zugrundelegung der geschätzten Zielpopulation GKV-Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in Höhe von insgesamt mindestens ca. 21.954.775,12 € (133.870,58 € x 164 minimale Patientenanzahl) bis maximal ca. 87.819.100,48 € (133.870,58 € x 656 maximale Patientenanzahl).

Für die Patientenpopulation „Klassisches Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung 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 – Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die nicht für eine SZT in Frage kommen“ summieren sich die Jahrestherapiekosten für die Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) pro erwachsenen Patienten auf insgesamt ca. 133.870,58 €

Für die Therapie mit Pembrolizumab ergeben sich unter Zugrundelegung der geschätzten Zielpopulation GKV-Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in Höhe von insgesamt mindestens ca. 7.496.752,48 € (133.870,58 € x 56 minimale Patientenanzahl) bis maximal ca. 29.853.139,34 € (133.870,58 € x 223 maximale Patientenanzahl).

Angaben zu den Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Autologe Stammzelltransplantation

Die Jahrestherapiekosten summieren sich bei einer Behandlung mit einer HDCT gefolgt von auto-SZT pro erwachsenen Patienten auf insgesamt ca. 37.082,42 €-54.501,25 €

Unter Zugrundelegung der geschätzten Zielpopulation ergeben sich für die Therapie mit einer HDCT gefolgt von auto-SZT GKV-Jahrestherapiekosten in Höhe von insgesamt mindestens ca. 6.081.516,88 € (37.082,42 € x 164 minimale Patientenanzahl) bis maximal ca. 35.752.820,00 € (54.501,25 € x 656 maximale Patientenanzahl).

Allogene Stammzelltransplantation

Bei einer Behandlung mit einer HDCT gefolgt von allo-SZT summieren sich die Jahrestherapiekosten pro erwachsenen Patienten auf insgesamt ca. 91.337,44 €-148.370,06 €

Für die Therapie mit einer HDCT gefolgt von allo-SZT ergeben sich unter Zugrundelegung der geschätzten Zielpopulation GKV-Jahrestherapiekosten in Höhe von insgesamt mindestens ca. 14.979.340,16 € (91.337,44 € x 164 minimale Patientenanzahl) bis maximal ca. 97.330.759,36 € (148.370,06 € x 656 maximale Patientenanzahl).

Nivolumab

Für die Behandlung mit Nivolumab (OPDIVO®) summieren sich pro erwachsenen Patienten die Jahrestherapiekosten auf insgesamt ca. 88.325,64 €

Unter Zugrundelegung der geschätzten Zielpopulation ergeben sich für die Therapie mit Nivolumab GKV-Jahrestherapiekosten in Höhe von insgesamt mindestens ca. 4.946.235,84 € (88.325,64 € x 56 minimale Patientenanzahl) bis maximal ca. 19.696.617,72 € (88.325,64 € x 223 maximale Patientenanzahl).

Patientenindividuelle Therapie

Als patientenindividuelle Therapien werden palliative Therapieoptionen wie Best-Supportive-Care (BSC) gezählt. BSC wird allgemein als eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität definiert. Das Ziel dieser nicht-Tumor-gerichteten unterstützenden und begleitenden therapeutischen Maßnahmen ist es, therapiebedingte Nebenwirkungen und tumorbedingte Symptome zu verhindern oder zu bessern. Die Therapie erfolgt demnach patientenindividuell unterschiedlich und therapiebegleitend, weshalb sich keine für alle Patienten gültigen Therapieoptionen definieren lassen. Mögliche in die Behandlung eingeschlossene Therapieoptionen umfassen lokale Strahlentherapie oder Mono-Chemotherapien mit Gemcitabin oder Bendamustin (12, 24). Aufgrund der patientenindividuellen Therapiemöglichkeiten, können sich die Kosten im Versorgungsalltag stark voneinander unterscheiden. Aufgrund dessen werden die Jahrestherapiekosten als patientenindividuell unterschiedlich angesehen.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungskontext

Das untersuchte Anwendungsgebiet von Pembrolizumab umfasst erwachsene Patienten mit rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin, oder nach Versagen einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin, wenn eine autologe Stammzelltransplantation nicht in Frage kommt.

Mit Pembrolizumab steht neben Nivolumab für das Anwendungsgebiet eine weitere Behandlungsoption mit einem monoklonalen, humanisierten/humanen anti-PD 1-Antikörper zur Verfügung. Beide Arzneimittel agieren über den gleichen Wirkmechanismus, sie unterscheiden sich allerdings in ihrer molekularen Struktur, was zu unterschiedlichen Eigenschaften (z. B. Bindungsaffinität, molekulare Bindungsstelle) führen kann (siehe Modul 2).

Mit den in Abschnitt 3.2 aufgeführten Berechnungen zu Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung innerhalb der deutschen Versorgungssituation wird die GKV-relevante Zielpopulation auf 220–879 Patienten geschätzt, die mit Pembrolizumab behandelt werden können.

Für die Patienten, die prinzipiell für die Behandlung mit Pembrolizumab in Frage kommen, ist zu berücksichtigen, dass ein Teil der Patienten aufgrund von Kontraindikationen, Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse oder Patientenpräferenzen nicht behandelt werden können.

Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation ist Pembrolizumab nur bei einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einem sonstigen Bestandteil (L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Sucrose, Polysorbat 80) kontraindiziert. Es liegen keine Daten vor, mit denen sich die Zahl der Patienten abschätzen lässt, auf die diese Einschränkungen zutreffen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass nur sehr wenige Patienten aufgrund dieser Einschränkungen keine Therapie mit Pembrolizumab erhalten können.

Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

Bei onkologischen Erkrankungen kann es aufgrund einer Progression der Krebserkrankung oder durch das Auftreten inakzeptabler unerwünschter Ereignisse zu einem Studienabbruch kommen. In der klinischen Studie KEYNOTE 087 mussten 9 von 150 Patienten die Studie wegen unerwünschten Ereignissen abbrechen (siehe Modul 4).

Patientenpräferenzen

Obwohl durch die Zulassung von Pembrolizumab als Monotherapie für Patienten, bei denen eine Drittlinientherapie mit BV versagte, eine Therapieoption zur Verfügung steht, um Patienten in der Viertlinie zielgerichtet zu behandeln, ist davon auszugehen, dass aus klinischen Gründen wie z. B. dem Allgemeinzustand des Patienten, dem Vorliegen weiterer Erkrankungen, oder auch aufgrund patientenindividueller Nutzenabwägungen und Präferenzen ein Teil der Patienten in der Versorgungsrealität keine Therapie mit Pembrolizumab erhalten werden. Mögliche Gründe dafür können sein:

- Die Entscheidung des Patienten generell gegen eine Immuntherapie, vor allem aufgrund substanzspezifischer, immunvermittelter Nebenwirkungen oder der regelmäßigen Infusionsgabe.
- Bei Bevorzugung anderer Therapieoptionen durch den Arzt oder den Patienten.
- Eine patientenindividuelle Nutzen-Risikoabwägung bei besonderen Patientengruppen, wie in der Fachinformation angegeben, sowie bei Schwangerschaft oder Stillzeit.
- Einschluss in eine klinische Studie.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Eine Differenzierung nach ambulanten und stationärem Versorgungsbereich ist derzeit nicht möglich, da keine geeigneten Daten zur ambulanten oder stationären Versorgung vorliegen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Entwicklung der Versorgungsanteile von Pembrolizumab ist nur schwer vorherzusagen, da hierbei vielfältige Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssen. Mangels belastbarer Daten kann eine Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile für Pembrolizumab und damit der Jahrestherapiekosten derzeit nicht erfolgen.

Es wird jedoch davon ausgegangen, dass eine Änderung der Versorgungsanteile die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten pro Patient von Pembrolizumab nicht verändern werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Als Quellen für die in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegebenen Informationen zum Behandlungsmodus dienten die Fachinformationen der zu berücksichtigenden Arzneimittel Pembrolizumab (KEYTRUDA[®]) (1, 2) und Nivolumab (OPDIVO[®]) (6).

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der medikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden der Lauer-Taxe (Stand: 22.03.2017) entnommen (9). Die Kosten wurden nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte unter Berücksichtigung der Vorgaben in den Paragraphen § 130 SGB V und § 130a SGB V bestimmt. Die Kosten für die nicht-medikamentösen Therapien wurden anhand des Fallpauschalen-Katalogs des InEK (4) sowie der GetDRG Grouping Engine auf der Internetplattform DRG Research Group des Universitätsklinikum Münster (3) ermittelt. Der Bundesbasisfallwert wurde der Seite des GKV-Spitzenverbandes entnommen (11).

Angaben zu den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden dem EBM entnommen (16). Die Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT erfolgte durch MSD unter Berücksichtigung der zuvor genannten Quellen.

Die Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht wurden vom Statistischen Bundesamt zitiert (Mikrozensus 2013 – Fragen zur Gesundheit – Körpermaße der Bevölkerung Wiesbaden) (8).

Alle Quellen sind hinter den entsprechenden Aussagen zitiert.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. MSD SHARP & DOHME. Fachinformation KEYTRUDA[®] (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2017.
2. MSD SHARP & DOHME. Fachinformation KEYTRUDA[®] (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pembrolizumab). Stand: Mai 2017.
3. Gesellschaft für den Einsatz offener Systeme mbH (GEOS). GetDRG Grouping Engine – online bereitgestellt von der DRG Research Group des Universitätsklinikum Münster 2017. URL: http://drg.uni-muenster.de/index.php?option=com_webgrouper&view=webgrouper&Itemid=112. Zugriff am: 07.02.2017.
4. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK GmbH). Fallpauschalen-Katalog. G-DRG-Version 2017. URL: http://www.g-drg.de/G-DRG-System_2017/Fallpauschalen-Katalog2/Fallpauschalen-Katalog_2017. Zugriff am: 26.04.2017.
5. Universitätsklinikum Tübingen. DRG-Entgelttarif für das Universitätsklinikum Tübingen. 2017. URL: https://www.medizin.uni-tuebingen.de/uktmedia/EINRICHTUNGEN/Verwaltung/Finanzen+und+Rechnungswesen/PDF_Archiv/pflegekostentarif.pdf. Zugriff am: 10.03.2017.
6. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO[®] (Nivolumab) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2017. URL: <https://www.fachinfo.de/>. Zugriff am: 19.04.2017.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-Nutzen V Beratungsanforderung 2016-B-086 Pembrolizumab (KEYTRUDA[®]) zur Behandlung des refraktären, rezidivierenden (nach mindestens drei vorherigen Therapielinien) klassischen Morbus Hodgkin. Stand: 11.10.2016.
8. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht - Ergebnisse des Mikrozensus 2013. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>. Zugriff am: 26.04.2017.
9. Lauer-Fischer GmbH. Lauer-Taxe Arzneimitteldatenbank. 2017. URL: www.lauer-fischer.de. Zugriff am: 22.03.2017.
10. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK GmbH). Deutsche Kodierrichtlinien. Allgemeine und Spezielle Kodierrichtlinien für die Verschlüsselung von Krankheiten und Prozeduren. Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG), GKV-Spitzenverband, Verband der privaten Krankenversicherung (PKV) und Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK GmbH). 2017. URL: http://www.g-drg.de/G-DRG-System_2017/Kodierrichtlinien/Deutsche_Kodierrichtlinien_2017. Zugriff am: 26.04.2017.
11. GKV-Spitzenverband. Bundesbasisfallwert (BBFW). 2017. URL: <https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/bundesbasisfallwert/bundesbasisfallwert.jsp>. Zugriff am: 26.04.2017.

12. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) und Deutschen Krebshilfe e.V. Leitlinienprogramm Onkologie: Hodgkin Lymphom – S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten“, Version 1.0. . 2013. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-0291_S3_Hodgkin_Lymphom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_bei_Erwachsenen_2015-01.pdf. Zugriff am: 26.04.2017.
13. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Kodierleitfaden Hämatologie, Onkologie und Stammzelltransplantation – Version 2017. URL: https://www.dgho-service.de/Publikationen/Kodierleitfaden/DGHO-Kodierleitfaden_2017.pdf. Zugriff am: 26.04.2017.
14. Engelhardt M, Berger DP, Mertelsmann R, Duyster J. Kapitel 4 - Hodgkin Lymphome. Das Blaue Buch - Chemotherapie-Manual Hämatologie und Onkologie (6 Auflage). Berlin - Heidelberg: Springer Verlag; 2017. 113-20.
15. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand: 01.01.2015. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/Anlage_3_zur_Hilfstaxe_Stand_01012015.pdf. Zugriff am: 26.04.2017.
16. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1. Quartal 2017. URL: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_1_Quartal_2017.pdf. Zugriff am: 26.04.2017.
17. ratiopharm GmbH. Fachinformation Ratiograstim (Filgrastim), Injektions- oder Infusionslösung. Stand: Oktober 2013. URL: <https://www.fachinfo.de/>. Zugriff am: 20.04.2017.
18. Kron F. Blutprodukte bei auto- /allo-SZT (personal communication) 24.03.2017. 2017.
19. Finanztip, Dr. Britta Beate Schön. Gesetzliche Krankenkasse – So bekommen Sie Krankengeld. Stand: Februar 2017. URL: <http://www.finanztip.de/krankengeld/>. Zugriff am: 26.04.2017.
20. MSD SHARP & DOHME. Fachinformation Noxafil® (Posaconazol) 40 mg/ml Suspension zum Einnehmen. Stand Juli 2016. URL: <https://www.fachinfo.de/>. Zugriff am: 26.04.2017.
21. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Antimykotische Prophylaxe bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien oder nach allogener Stammzelltransplantation. 2015. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/antimykotische-prophylaxe-bei-patienten-mit-haematologischen-neoplasien-oder-nach-allogener-stammzelltransplantation/@@view/html/index.html>. Zugriff am: 26.04.2017.
22. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. The New England journal of medicine. 2007;356(4):335-47.
23. Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H, et al. Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. Annals of hematology. 2016;95(9):1435-55.
24. Eichenauer DA, Engert A, Andre M, et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology :

official journal of the European Society for Medical Oncology. 2014;25 Suppl 3:iii70-5.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Anforderungen an die Diagnostik

Diagnostik zur Selektion von Patienten für eine Anwendung von KEYTRUDA®

Für die Indikation 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: Nicht zutreffend.

Diagnostik bei atypischem Ansprechen

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 (1, 2).

Diagnostik zur Erkennung und Behandlung von Nebenwirkungen

Siehe Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“, insbesondere Unterabschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und des weiteren medizinischen Personals

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.

Die Behandlung muss von einem in der Durchführung von onkologischen Therapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Jeder Arzt, der KEYTRUDA[®] verordnet, muss mit der Fachinformation und den Vorgaben zur Behandlung vertraut sein. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA[®] mit dem Patienten besprechen. Die Patientenkarte wird dem Patienten zur Verfügung gestellt (1, 2).

Weitere Informationen bzgl. einer qualitätsgesicherten Anwendung siehe Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“.

Anforderungen an die Behandlungsdauer

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 (1, 2).

Weitere Informationen bzgl. der Behandlungsdauer bzw. einer Unterbrechung oder dauerhaftem Absetzen der Behandlung mit KEYTRUDA[®] insbesondere bei Auftreten von Nebenwirkungen siehe Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“.

Anforderungen an kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

Überwachungsmaßnahmen zur Erkennung und Behandlung von Nebenwirkungen

Siehe Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“, insbesondere die Unterabschnitte „Dosierung“ und „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

Überwachungsmaßnahmen bei besonderen Patientengruppen

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.

Ältere Patienten

Insgesamt wurden keine Unterschiede hinsichtlich Sicherheit oder Wirksamkeit zwischen älteren (≥ 65 Jahre) und jüngeren (< 65 Jahren) Patienten berichtet. Eine Dosisanpassung ist für diese Patienten nicht erforderlich.

Die Daten von Patienten ≥ 65 Jahren sind zu begrenzt, um daraus Rückschlüsse auf die Population mit klassischem HL zu ziehen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter oder moderater Einschränkung der Nierenfunktion nicht erforderlich. KEYTRUDA[®] wurde bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion nicht untersucht.

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion nicht erforderlich. KEYTRUDA[®] wurde bei Patienten mit moderater oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von KEYTRUDA[®] ist bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten

Patienten mit folgenden Erkrankungen waren von den klinischen Studien ausgeschlossen: aktive ZNS-Metastasen; Patienten mit ECOG Performance Status ≥ 2 ; HIV-, Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion; aktive, systemische Autoimmunerkrankungen; interstitielle Lungenkrankheit, eine frühere Pneumonitis, die eine systemische Kortikosteroidbehandlung erforderte oder schwere Überempfindlichkeit gegen einen anderen monoklonalen Antikörper in der Anamnese; laufende Therapie mit Immunsuppressiva; sowie Patienten mit schweren immunvermittelten Nebenwirkungen unter Ipilimumab in der Anamnese, definiert als jegliche Grad 4 oder Grad 3 Toxizität, die eine Kortikosteroid-Behandlung über mehr als 12 Wochen erforderte (mehr als 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents in entsprechender Dosierung). Patienten mit aktiven Infektionserkrankungen wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen und mussten ihre Infektion behandeln lassen, bevor sie mit Pembrolizumab behandelt werden konnten. Patienten, bei denen während der Behandlung mit Pembrolizumab aktive Infektionen auftraten, erhielten eine adäquate medizinische Behandlung. Patienten mit klinisch relevanten Abweichungen der Nierenfunktion ($> 1,5$ -fachen Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)) oder Leberfunktion ($> 1,5$ -fachen Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN); $> 2,5$ -fachen Erhöhung von ALT oder AST über dem oberen Normwert (ULN) ohne Vorliegen von Lebermetastasen) vor Behandlungsbeginn waren von den klinischen Studien ausgeschlossen. Daher liegen nur begrenzte Daten bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und bei Patienten mit moderater bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion vor.

Von den Studien bei Patienten mit klassischem HL ausgeschlossen waren ferner Patienten mit aktiver, nicht infektiöser Pneumonitis, einer allogenen Transplantation innerhalb der letzten 5 Jahre (oder > 5 Jahre, aber mit Graft-versus-Host-Disease [GVHD]), aktiver Autoimmunerkrankung oder einer Erkrankung, die eine Immunsuppression erforderte.

Bei rezidivierendem oder refraktärem klassischem HL stehen hinsichtlich der Anwendung von Pembrolizumab bei Patienten, für die aus anderen Gründen als dem Versagen einer Salvage-

Chemotherapie eine auto-SZT nicht in Frage kommt, nur begrenzt klinische Daten zur Verfügung.

Diese Patientengruppen können mit Pembrolizumab unter adäquater medizinischer Therapie behandelt werden, nach sorgfältiger Abwägung des möglicherweise erhöhten Risikos.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen (1, 2).

Anforderungen an die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen

Informationen zu einer Überdosierung mit Pembrolizumab liegen nicht vor.

Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und angemessen symptomatisch behandelt werden (1, 2).

Anforderungen an die Beachtung von Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Es wurden keine formalen pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudien mit Pembrolizumab durchgeführt. Da Pembrolizumab durch katabolischen Abbau aus dem Blutkreislauf eliminiert wird, sind keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu erwarten.

Eine systemische Anwendung von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Therapiebeginn mit Pembrolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Pembrolizumab vermieden werden. Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Therapie mit Pembrolizumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden (1, 2).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Anforderungen an diesen Abschnitt werden so interpretiert, dass Angaben zu den Informationen gemäß Anhang IIB – Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch, als auch gemäß Anhang IIC – Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen sowie Anhang IID – Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels zu machen sind.

Anhang IIB – Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

Siehe hierzu auch Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“.

Anhang II C – Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Anhang II D – Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Produkteinführung von KEYTRUDA® in jedem Mitgliedstaat 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 jeweiligen zuständigen nationalen Behörde (für Deutschland: Paul-Ehrlich-Institut [PEI]) 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 und wie diese behandelt werden können und um 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.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem KEYTRUDA® vermarktet wird, sowohl alle Ärzte/medizinisches Fachpersonal, die KEYTRUDA® voraussichtlich verordnen/anwenden werden, als auch alle Patienten und deren Betreuungspersonen, die mit KEYTRUDA® behandelt werden, Zugang zu folgendem Schulungs- und Informationsmaterial erhalten, bzw. ihnen dieses zur Verfügung gestellt wird:

- Schulungs- und Informationsmaterial für den Arzt/medizinisches Fachpersonal
- Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten

Das Schulungs- und Informationsmaterial für den Arzt/medizinisches Fachpersonal sollte folgendes beinhalten:

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Informationsbroschüre für den Arzt/medizinisches Fachpersonal mit häufig gestellten Fragen (Fragen- und Antwort-Format)

Schwerpunkthinhalte der Informationsbroschüre für den Arzt/medizinisches Fachpersonal mit häufig gestellten Fragen (Fragen- und Antwort-Format):

- Auflistung der wichtigen immunvermittelten Nebenwirkungen und ihrer Symptome, einschließlich der Vorsichtsmaßnahmen und Behandlungsoptionen wie in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels beschrieben:
 - Immunvermittelte Nebenwirkungen
 - Pneumonitis
 - Kolitis
 - Hepatitis
 - Nephritis
 - Schwere Endokrinopathien, einschließlich Hypophysitis (einschließlich Hypophysenunterfunktion und sekundäre Nebenniereninsuffizienz), Typ-I-Diabetes-mellitus, diabetische Ketoazidose, Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyreoiditis
 - Andere immunvermittelte Nebenwirkungen einschließlich: Uveitis, Myositis, Pankreatitis, schwere Hautreaktionen und Guillain-Barré-Syndrom
 - Das potenzielle Risiko schwerer Komplikationen bei allo-SZT bei Patienten, die zur Behandlung ihrer malignen hämatologischen Erkrankungen vorher Pembrolizumab erhalten haben
 - Infusionsbedingte Reaktionen
- Angaben wie arzneimittelsicherheitsrelevante Bedenken durch angemessene Überwachung und Behandlung zu minimieren sind.
- Erinnerung, die Informationsbroschüre für den Patienten, sowie die Patientenkarte abzugeben.

Das **Schulungs- und Informationsmaterial** für den Patienten sollte Folgendes beinhalten:

- Informationsbroschüre für den Patienten
- Patientenkarte

Schwerpunkthinhalte der Informationsbroschüre für den Patienten und der Patientenkarte:

- Eine Beschreibung der wesentlichen Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen, und die Wichtigkeit, den behandelnden Arzt sofort zu informieren, falls Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen auftreten.
- Hinweise darauf, dass es wichtig ist, jegliche Symptome nicht ohne vorherige Rücksprache mit dem behandelnden Arzt selbst zu behandeln.
- Die Information, dass Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden und sich anschließend einer SZT mit fremden Spenderzellen (allo-SZT) unterziehen, transplantationsbedingt möglicherweise schwere Komplikationen erleiden können, die zum Tode führen können und auf deren Auftreten ihr Arzt sie überwachen wird. Diese Patienten müssen ihre Ärzte, die ihre Transplantation begleiten, darüber informieren, dass sie Pembrolizumab in der Vergangenheit erhalten haben.
- Hinweise darauf, dass es wichtig ist, dass der Patient die Patientenkarte immer bei sich trägt und sie bei allen anderen Arztbesuchen dem medizinischen Fachpersonal vorlegt, z. B. bei medizinischem Notfallpersonal.

Die Karte erinnert den Patienten an wichtige Symptome, die sofort dem Arzt oder medizinischem Fachpersonal mitgeteilt werden müssen. Weiterhin besteht auf der Karte die Möglichkeit, die Kontaktdaten des behandelnden Arztes einzutragen. Außerdem enthält die Karte einen Hinweis für andere Ärzte, dass der Patient mit KEYTRUDA® behandelt wird.

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Tabelle 3–33: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung

Beschreibung	Fällig am
1. Wirksamkeits-Studie nach Zulassung (Post-authorisation efficacy study [PAES]): Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie-P002 einreichen: Randomisierte, Phase-II-Studie über MK-3475 versus Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom – Abschließender Studienbericht	1Q 2017
2. Wirksamkeits-Studie nach Zulassung (Post-authorisation efficacy study [PAES]): Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie-P006 einreichen: Multizentrische, randomisierte, kontrollierte, dreiarmige, Phase-III-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit zweier Dosierungsschemata von MK-3475 im Vergleich zu Ipilimumab bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom – Abschließender Studienbericht	1Q 2017
3. Wirksamkeits-Studie nach Zulassung (Post-authorisation efficacy study [PAES]): Um den Nutzen bei den Patientensubgruppen mit BRAF-V600-Mutation und mit PD-L1-negativem Status in der empfohlenen Dosierung zu bestätigen, muss der Zulassungsinhaber aktualisierte Analysen der Studien P001 und P002 liefern: <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierte Wirksamkeitsdaten aus der P002-Abschlussanalyse bezüglich der Subgruppen, in denen die 2 mg/kg KG q3w versus der 10 mg/kg KG q3w Dosierung verglichen wird. • Wirksamkeitsdaten der Subgruppen, in denen die 2 mg/kg KG q3w versus der 10 mg/kg KG q3w Dosierung aus P001 verglichen wird, unter Einbeziehung des Daten-„Cut-off-Date“ vom 18. Oktober 2014 (Teil B2 und Teil D der P001 nach Dosierungshöhe). 	1Q 2017 3Q 2015
4. Wirksamkeits-Studie nach Zulassung (Post-authorisation efficacy study [PAES]): Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie-P087 einreichen: Klinische Phase-II–Studie mit MK-3475 (Pembrolizumab) bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem (R/R) klassischem HL – Abschließender Studienbericht	3Q 2021
5. Wirksamkeits-Studie nach Zulassung (Post-authorisation efficacy study [PAES]): Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie-P013 einreichen: Phase-Ib-Multi-Kohorten-Studie mit MK-3475 (Pembrolizumab) bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen – Abschließender Studienbericht	1Q 2019

Beschreibung	Fällig am
<p>6. Wirksamkeits-Studie nach Zulassung (Post-authorisation efficacy study [PAES]): Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie-P204 einreichen: Randomisierte, offene klinische Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab mit Brentuximab-Vedotin bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem HL – Abschließender Studienbericht</p>	2Q 2021
<p>7. Der Nutzen von Biomarkern hinsichtlich der Vorhersage der Wirksamkeit von Pembrolizumab sollte weiter untersucht werden, insbesondere:</p> <p>Obwohl der PD-L1-Status bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom prädiktiv für die Immunantwort ist, wurde nachhaltiges Ansprechen bei PD-L1-negativen Patienten beobachtet. Weitere Biomarker neben einem immunhistochemisch (IHC) nachgewiesenem PD-L1-Expressionsstatus (z. B. PD-L2, RNA-Signatur, etc.) zur Vorhersage der Wirksamkeit von Pembrolizumab sollten untersucht werden, zusammen mit weiteren Informationen bezüglich des PD-L1-Expressionsmusters, die in den laufenden Studien zu Melanom (P001, P002 und P006) und den Studien zu NSCLC (P001, P010, P024 und P042) gewonnen wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der immunhistochemischen Färbung des PD-L1 zwischen archivierten und neuen Gewebeproben (nur Studien zu Melanom) • Vergleich der immunhistochemischen Färbung des PD-L1 zwischen Tumorgewebe vor und nach Behandlung (nur Studien zu Melanom) • Daten zur Nanostring-RNA-Gen-Signatur • Immunhistochemischer Nachweis von PD-L2 • Daten zu RNA und zum proteomischen Serum-Profil • Daten zum Immunzell-Profil (aus peripherem Blut) (nur Studien zu Melanom) 	1Q 2017 2Q 2020
<p>BRAF: V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1; HL: Hodgkin Lymphom; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; PAES: Post-authorisation Efficacy Study; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PD-L2: Programmed Cell Death-Ligand 2; RNA: Ribonukleinsäure</p>	

Quelle: (3)

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nachfolgend in Tabelle 3–34 sind die Sicherheitsbedenken und die zugehörigen Maßnahmen zur Risikominimierung tabellarisch aufgeführt. Die Informationen entstammen dem zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Dokuments aktuell genehmigten Zulassungsdossiers, Modul 1.8.2 Risk Management System (4).

In Übereinstimmung mit den aktuellen Bestimmungen der EU Gesetzgebung zur Pharmakovigilanz in Bezug auf die verstärkte Überwachung neu zugelassener Arzneimittel, wurden folgende Informationen am Anfang von sowohl in Fach- als auch Gebrauchsinformation entsprechend aufgenommen. Sie betreffen alle Risikoelemente gleichermaßen, d. h. die wichtigen identifizierten Risiken, die potentiellen Risiken und auch die Risiken durch fehlende Informationen.

Informationen am Anfang der Fachinformation

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 (1, 2).

Informationen am Anfang der Gebrauchsinformation

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.8 (5, 6).

Tabelle 3–34: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken: Immunvermittelte Nebenwirkungen		
Immunvermittelte Pneumonitis	Das Risiko einer immunvermittelten Pneumonitis als Nebenwirkung, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängt, ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	Schulungs- und Informationsmaterial
Immunvermittelte Kolitis	Das Risiko einer immunvermittelten Kolitis als Nebenwirkung, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängt, ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	Schulungs- und Informationsmaterial
Immunvermittelte Hepatitis	Das Risiko einer immunvermittelten Hepatitis als Nebenwirkung, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängt, ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	Schulungs- und Informationsmaterial

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
Immunvermittelte Nephritis	Das Risiko einer immunvermittelten Nephritis als Nebenwirkung, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängt, ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	Schulungs- und Informationsmaterial
Immunvermittelte Endokrinopathien <ul style="list-style-type: none"> – Hypophysitis (einschließlich Hypophysenunterfunktion und sekundärer Nebenniereninsuffizienz) – Schilddrüsenerkrankung (Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyreoiditis) – Typ-I-Diabetes mellitus 	Das Risiko immunvermittelter Endokrinopathien (Hypophysitis [einschließlich Hypophysenunterfunktion und sekundärer Nebenniereninsuffizienz]; Schilddrüsenerkrankung [Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyreoiditis]; Typ-I-Diabetes mellitus) als Nebenwirkungen, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängen, ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	Schulungs- und Informationsmaterial
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> – Uveitis, Myositis, Pankreatitis, schwere Hautreaktionen, Guillain-Barré-Syndrom 	Das Risiko anderer immunvermittelter Nebenwirkungen (Uveitis, Myositis, Pankreatitis, schwere Hautreaktionen, Guillain-Barré-Syndrom), die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängen, ist in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	Schulungs- und Informationsmaterial

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken: Infusionsbedingte Reaktionen		
Infusionsbedingte Reaktionen	Das Risiko von infusionsbedingten Reaktionen, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängen, ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	Schulungs- und Informationsmaterial
Wichtige potentielle Risiken: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse		
Gastrointestinale Perforation in Folge einer Kolitis	Das Risiko einer gastrointestinalen Perforation in Folge einer immunvermittelten Kolitis als Nebenwirkung, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängt, ist in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	Keine
Wichtiges potentielles Risiko: Immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis bei malignen hämatologischen Erkrankungen: erhöhtes Risiko für schwere Komplikationen bei Patienten mit allogener Stammzelltransplantation, die zuvor mit Pembrolizumab behandelt wurden		
Bei malignen hämatologischen Erkrankungen: erhöhtes Risiko für schwere Komplikationen bei Patienten mit allogener Stammzelltransplantation, die zuvor mit Pembrolizumab behandelt wurden	Bei malignen hämatologischen Erkrankungen: das erhöhte Risiko für schwere Komplikationen bei Patienten mit allogener Stammzelltransplantation, die zuvor mit Pembrolizumab behandelt wurden, ist in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	Schulungs- und Informationsmaterial

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige potentielle Risiken: Immunogenität		
Immunogenität	Das Risiko einer Immunogenität, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängt, ist in Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben.	Keine
Fehlende Informationen		
Sicherheit bei Patienten mit moderater oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion und bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion	Das Fehlen von Daten zur Sicherheit bei diesen Patienten ist in den Abschnitten 4.2 und 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben.	Keine
Sicherheit bei Patienten mit aktiver, systemischer Autoimmunerkrankung	Das Fehlen von Daten zur Sicherheit bei Patienten mit aktiver, systemischer Autoimmunerkrankung ist in den Abschnitten 4.4 und 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben.	Keine
Sicherheit bei Patienten mit HIV oder Hepatitis B oder Hepatitis C Infektion	Das Fehlen von Daten zur Sicherheit bei Patienten mit HIV oder Hepatitis B oder Hepatitis C Infektion ist in den Abschnitten 4.4 und 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben.	Keine
Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen	Das Fehlen von Daten zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen ist in Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben.	Keine
Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität	Die Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit ist in den Abschnitten 4.6 und 5.3 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben.	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
Langzeitsicherheit	Keine	Keine
Sicherheit bei Patientenpopulationen verschiedener ethnischer Herkunft	Keine	Keine
Mögliche pharmakodynamische Wechselwirkungen mit systemischen Immunsuppressiva	Das Fehlen von Daten zu möglichen pharmakodynamischen Wechselwirkungen mit systemischen Immunsuppressiva ist in den Abschnitten 4.4 und 4.5 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben.	Keine
Sicherheit bei Patienten mit vormaliger Überempfindlichkeit gegenüber anderen monoklonalen Antikörpern	Das Fehlen von Daten zur Sicherheit bei Patienten mit vormaliger Überempfindlichkeit gegenüber anderen monoklonalen Antikörpern ist in den Abschnitten 4.4 und 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben.	Keine
Sicherheit bei Patienten mit schweren (Grad 3) immunvermittelten Nebenwirkungen unter Ipilimumab in der Vorgeschichte die eine Kortikosteroid-Behandlung über mehr als 12 Wochen erforderten, oder mit lebensbedrohlichen immunvermittelten Nebenwirkungen unter Ipilimumab in der Vorgeschichte oder mit anhaltenden Nebenwirkungen einer Vortherapie mit Ipilimumab	Das Fehlen von Daten zur Sicherheit bei Patienten mit schweren (Grad 3) immunvermittelten Nebenwirkungen unter Ipilimumab in der Vorgeschichte die eine Kortikosteroid-Behandlung über mehr als 12 Wochen erforderten, oder mit lebensbedrohlichen immunvermittelten Nebenwirkungen unter Ipilimumab in der Vorgeschichte oder mit anhaltenden Nebenwirkungen einer Vortherapie mit Ipilimumab, ist in Abschnitt 4.4 und 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben.	Keine

Quelle: (4)

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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.

Die Behandlung muss von einem in der Durchführung von onkologischen Therapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Jeder Arzt, der KEYTRUDA[®] verordnet, muss mit der Fachinformation und den Vorgaben zur Behandlung vertraut sein. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA[®] mit dem Patienten besprechen. Die Patientenkarte wird dem Patienten zur Verfügung gestellt (1, 2).

Dosierung

KEYTRUDA[®] sollte alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben werden.

Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA[®] beträgt 200 mg bei klassischem HL.

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 (1, 2).

Aufschub der Dosierung oder Absetzen der Therapie

Tabelle 3–35: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA®

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad	Modifikation der Behandlung
Pneumonitis	Grad 2	Unterbrechung ^a
	Grad 3 oder 4 oder wiederholt Grad 2	dauerhaftes Absetzen
Kolitis	Grad 2 oder 3	Unterbrechung ^a
	Grad 4	dauerhaftes Absetzen
Nephritis	Grad 2 mit einer > 1,5 bis ≤ 3-fachen Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)	Unterbrechung ^a
	Grad ≥ 3 mit > 3-facher Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)	dauerhaftes Absetzen
Endokrinopathien	Symptomatische Hypophysitis Typ-1-Diabetes assoziiert mit einer Grad > 3 Hyperglykämie (Glucose > 250 mg/dl oder > 13,9 mmol/l) oder assoziiert mit einer Ketoazidose Hyperthyreose Grad ≥ 3	Unterbrechung ^a Bei Patienten mit Grad 3 oder Grad 4 Endokrinopathien, die sich auf Grad 2 oder weniger bessern und - falls angezeigt - mit Hormonsubstitution kontrolliert sind, kann eine Wiederaufnahme von Pembrolizumab nach Ausschleichen der Kortikosteroidbehandlung (falls benötigt) erwogen werden. Andernfalls sollte die Behandlung abgebrochen werden. Hypothyreose kann mit Substitutionstherapie ohne Unterbrechung der Behandlung kontrolliert werden.

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad	Modifikation der Behandlung
Hepatitis	Grad 2 mit > 3 bis 5-facher Erhöhung von Aspartataminotransferase (AST) oder Alaninaminotransferase (ALT) über dem oberen Normwert (ULN) oder > 1,5 bis 3-fache Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN)	Unterbrechung ^a
	Grad ≥ 3 mit > 5-facher Erhöhung von AST oder ALT über dem oberen Normwert (ULN) oder > 3-fache Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN)	dauerhaftes Absetzen
	Bei Patienten mit Lebermetastasen mit einer Grad 2 Erhöhung von AST oder ALT zu Behandlungsbeginn: Hepatitis mit einem relativ zu den Ausgangswerten ≥ 50 %igen und ≥ 1 Woche anhaltendem Anstieg von AST oder ALT	dauerhaftes Absetzen
Infusionsbedingte Reaktionen	Grad 3 oder 4	dauerhaftes Absetzen
<p>Zur Beachtung: Die Toxizität/Schweregrade stimmen mit den „Allgemeinen Terminologie-Kriterien für Nebenwirkungen des US National Cancer Institute“ Version 4.0 (NCI-CTCAE v.4) überein.</p> <p>a: Bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 gebessert haben.</p> <p>ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; mg: Milligramm; ULN: Über dem oberen Normwert</p>		

Die Behandlung mit KEYTRUDA[®] ist dauerhaft abzusetzen:

- Bei Grad 4 Toxizität, außer bei:
 - Endokrinopathien, die mit Hormonsubstitution kontrolliert sind oder
 - hämatologischer Toxizität nur bei Patienten mit klassischem HL, bei denen die Therapie mit KEYTRUDA[®] bis zur Besserung der Nebenwirkungen auf Grad 0-1 zu unterbrechen ist
- Wenn die Kortikosteroid-Dosierung innerhalb von 12 Wochen nicht auf ≤ 10 mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert werden kann

- Wenn eine behandlungsbedingte Toxizität nicht auf Grad 0-1 innerhalb von 12 Wochen nach Gabe der letzten Dosis von KEYTRUDA[®] abklingt
- Wenn ein Ereignis erneut mit Grad ≥ 3 Schweregrad auftritt.

Patienten, die mit KEYTRUDA[®] behandelt werden, müssen die Patientenkarte erhalten und müssen über die Risiken von KEYTRUDA[®] informiert werden (siehe auch Packungsbeilage).

Art der Anwendung

KEYTRUDA[®] muss als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben werden. KEYTRUDA[®] darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion gegeben werden.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Immunvermittelte Nebenwirkungen

Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen, die während der Behandlung mit Pembrolizumab auftraten, waren reversibel und waren durch Unterbrechung der Therapie mit Pembrolizumab, Gabe von Kortikosteroiden und/oder unterstützende Maßnahmen beherrschbar. Immunvermittelte Nebenwirkungen traten auch nach Gabe der letzten Dosis Pembrolizumab auf.

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte eine angemessene Abklärung zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen sichergestellt werden. Entsprechend des Schweregrades der Nebenwirkung sollte die Gabe von Pembrolizumab unterbrochen werden und Kortikosteroide gegeben werden. Bei Besserung auf Grad 1 oder weniger sollte mit der Reduktion der Kortikosteroid-Dosis begonnen und über mindestens einen Monat ausgeschlichen werden. Basierend auf limitierten Daten aus klinischen Studien mit Patienten, bei denen die immunvermittelten Nebenwirkungen nicht mit Kortikosteroiden kontrolliert werden konnten, kann die Gabe von anderen systemischen Immunsuppressiva erwogen werden.

Die Therapie mit Pembrolizumab kann innerhalb von 12 Wochen nach der letzten Dosis KEYTRUDA[®] wieder aufgenommen werden, wenn die Nebenwirkungen auf Grad 1 oder weniger verbleiben und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert wurde.

Pembrolizumab ist dauerhaft abzusetzen, falls eine weitere Episode jeglicher Grad 3 immunvermittelter Nebenwirkung erneut auftritt oder bei Auftreten jeglicher Grad 4 immunvermittelter Toxizität, außer es handelt sich um Endokrinopathien, die mit Hormonsubstitutionstherapie kontrolliert werden können.

Immunvermittelte Pneumonitis

Pneumonitis, teils mit tödlichem Ausgang, wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis überwacht werden. Ein bestehender Verdacht auf Pneumonitis sollte durch eine radiologische Untersuchung bestätigt und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten ab Grad ≥ 2 Ereignissen gegeben werden (Anfangsdosierung 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents mit anschließendem Ausschleichen). Die Therapie mit Pembrolizumab sollte bei Grad 2 Pneumonitis unterbrochen und bei Grad 3, Grad 4 oder wiederholter Grad 2 Pneumonitis dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Kolitis

Kolitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Kolitis überwacht und andere Ursachen ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten ab Grad ≥ 2 Ereignissen gegeben werden (Anfangsdosierung 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents mit anschließendem Ausschleichen). Die Therapie mit Pembrolizumab sollte bei Grad 2 oder Grad 3 Kolitis unterbrochen und bei Grad 4 Kolitis dauerhaft abgesetzt werden. Das potenzielle Risiko einer gastrointestinalen Perforation sollte in Betracht gezogen werden.

Immunvermittelte Hepatitis

Hepatitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Abweichungen der Leberfunktion (zu Behandlungsbeginn, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und wenn bei entsprechender klinischer Bewertung angezeigt) und auf Anzeichen einer Hepatitis überwacht werden und andere Ursachen einer Hepatitis sollten ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten mit einer Anfangsdosierung von 0,5-1 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents bei Grad 2 Ereignissen und 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents ab Grad ≥ 3 Ereignissen mit anschließendem Ausschleichen gegeben werden. Entsprechend des Schweregrads der Leberenzymerrhöhung sollte die Therapie mit Pembrolizumab unterbrochen oder dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Nephritis

Nephritis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Abweichungen der Nierenfunktion überwacht werden und andere Ursachen einer Nierenfunktionsstörung sollten ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten ab Grad ≥ 2 Ereignissen gegeben werden (Anfangsdosierung 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents mit anschließendem Ausschleichen). Entsprechend des Schweregrads der Serumkreatininerhöhung sollte die Therapie mit Pembrolizumab bei Grad 2 Nephritis unterbrochen und bei Grad 3 oder Grad 4 Nephritis dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Endokrinopathien

Schwere Endokrinopathien, einschließlich Hypophysitis, Typ I-Diabetes mellitus, diabetischer Ketoazidose, Hypothyreose und Hyperthyreose wurden unter Behandlung mit Pembrolizumab beobachtet.

Bei Fällen von immunvermittelten Endokrinopathien kann eine dauerhafte Hormonsubstitutionstherapie notwendig sein.

Hypophysitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hypophysitis (einschließlich einer Unterfunktion der Hypophyse und sekundärer Nebenniereninsuffizienz) überwacht und andere Ursachen einer Hypophysitis sollten ausgeschlossen werden. Sofern klinisch indiziert, sollten Kortikosteroide zur Behandlung der sekundären Nebenniereninsuffizienz und andere Hormone zur Substitution gegeben werden. Die Therapie mit Pembrolizumab sollte bei symptomatischer Hypophysitis unterbrochen werden, bis diese mit Hormonsubstitutionstherapie unter Kontrolle ist. Eine Wiederaufnahme der Therapie mit Pembrolizumab kann nach Ausschleichen der Kortikosteroidtherapie, falls notwendig, erwogen werden. Die Hypophysenfunktion sowie die Hormonspiegel sollten überwacht werden, um eine angemessene Hormonsubstitution sicherzustellen.

Typ I-Diabetes mellitus, einschließlich diabetischer Ketoazidose, wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Hyperglykämie sowie auf andere Anzeichen und Symptome von Diabetes überwacht werden. Bei Typ I-Diabetes sollte Insulin gegeben werden. Bei Fällen von Grad 3 Hyperglykämie sollte die Therapie mit Pembrolizumab unterbrochen werden, bis der Stoffwechsel unter Kontrolle ist.

Störungen der Schilddrüsenfunktion, einschließlich Hypothyreose, Hyperthyreose sowie Thyreoiditis, wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet und können zu jeder Zeit während der Behandlung auftreten. Daher sollten Patienten auf Änderungen der Schilddrüsenfunktion (zu Behandlungsbeginn, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und wenn bei entsprechender klinischer Bewertung angezeigt) und auf Anzeichen und Symptome einer Erkrankung der Schilddrüse überwacht werden. Eine Hypothyreose kann mit einer Hormonsubstitutionstherapie behandelt werden und erfordert keine Therapieunterbrechung oder Kortikosteroidgabe. Eine Hyperthyreose kann symptomatisch behandelt werden. Pembrolizumab sollte bei Grad ≥ 3 Hyperthyreose bis zur Besserung auf Grad ≤ 1 unterbrochen werden. Bei Patienten mit Grad 3 oder Grad 4 Hyperthyreose, die sich auf Grad 2 oder weniger gebessert hat, kann eine Wiederaufnahme der Therapie mit Pembrolizumab nach Ausschleichen der Kortikosteroidtherapie, falls notwendig, erwogen werden. Die Schilddrüsenfunktion sowie die Hormonspiegel sollten überwacht werden, um eine angemessene Hormonsubstitution sicherzustellen.

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Folgende weitere klinisch relevante immunvermittelte Nebenwirkungen wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet: Uveitis, Arthritis, Myositis, Pankreatitis, schwere Hautreaktionen, Guillain-Barré-Syndrom, Myasthenie-Syndrom, hämolytische Anämie sowie fokale Krampfanfälle bei einem Patienten mit Entzündungsherden im Hirnparenchym.

Entsprechend des Schweregrads der Nebenwirkung sollte die Therapie mit Pembrolizumab unterbrochen und es sollten Kortikosteroide gegeben werden.

Die Therapie mit Pembrolizumab kann innerhalb von 12 Wochen nach der letzten Dosis KEYTRUDA[®] wieder aufgenommen werden, wenn die Nebenwirkungen auf Grad 1 oder weniger verbleiben und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert wurde.

Die Behandlung mit Pembrolizumab ist dauerhaft abzusetzen, wenn jegliche Grad 3 immunvermittelte Nebenwirkung erneut auftritt und bei jeglicher Grad 4 immunvermittelter Toxizität.

Infusionsbedingte Reaktionen

Schwere infusionsbedingte Reaktionen wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Die Infusion sollte bei schweren Infusionsreaktionen gestoppt und Pembrolizumab dauerhaft abgesetzt werden. Patienten mit leichter oder moderater Reaktion auf die Infusion können Pembrolizumab unter engmaschiger Überwachung weiter erhalten, eine Prämedikation mit Antipyretika und Antihistaminika kann erwogen werden.

Komplikationen bei allogenen Stammzelltransplantationen (allo-SZT) bei klassischem Hodgkin-Lymphom

Fälle von GVHD und Lebervenenverschlusskrankheit (hepatic veno-occlusive disease, HVO) wurden bei Patienten beobachtet, die sich nach einer vorangegangenen Therapie mit Pembrolizumab einer allo-SZT unterzogen. Bis weitere Daten zur Verfügung stehen, sollten der potenzielle Nutzen einer allo-SZT und das potenziell erhöhte Risiko transplantationsbedingter Komplikationen von Fall zu Fall sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.

Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten

Patienten mit folgenden Erkrankungen waren von den klinischen Studien ausgeschlossen: aktive ZNS-Metastasen; Patienten mit ECOG Performance Status ≥ 2 ; HIV-, Hepatitis B- oder Hepatitis C-Infektion; aktive, systemische Autoimmunerkrankungen; interstitielle Lungenkrankheit, eine frühere Pneumonitis, die eine systemische Kortikosteroidbehandlung erforderte oder schwere Überempfindlichkeit gegen einen anderen monoklonalen Antikörper in der Anamnese; laufende Therapie mit Immunsuppressiva sowie Patienten mit schweren immunvermittelten Nebenwirkungen unter Ipilimumab in der Anamnese, definiert als jegliche Grad 4 oder Grad 3 Toxizität, die eine Kortikosteroid-Behandlung über mehr als 12 Wochen erforderte (mehr als 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents in entsprechender Dosierung). Patienten mit aktiven Infektionserkrankungen wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen und mussten ihre Infektion behandeln lassen, bevor sie mit Pembrolizumab behandelt werden konnten. Patienten, bei denen während der Behandlung mit Pembrolizumab aktive Infektionen auftraten, erhielten eine adäquate medizinische Behandlung. Patienten mit klinisch relevanten Abweichungen der Nierenfunktion ($> 1,5$ fachen Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert [ULN]) oder Leberfunktion ($> 1,5$ fachen Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert [ULN]; $> 2,5$ fachen Erhöhung von ALT oder AST über dem oberen Normwert [ULN] ohne Vorliegen von Lebermetastasen) vor Behandlungsbeginn waren von den klinischen Studien ausgeschlossen. Daher liegen nur

begrenzte Daten bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und bei Patienten mit moderater bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion vor.

Von den Studien bei Patienten mit klassischem HL ausgeschlossen waren ferner Patienten mit aktiver, nicht infektiöser Pneumonitis, einer allogenen Transplantation innerhalb der letzten 5 Jahre (oder > 5 Jahre, aber mit GVHD), aktiver Autoimmunerkrankung oder einer Erkrankung, die eine Immunsuppression erforderte.

Bei rezidivierendem oder refraktärem klassischem HL stehen hinsichtlich der Anwendung von Pembrolizumab bei Patienten, für die aus anderen Gründen als dem Versagen einer Salvage-Chemotherapie eine auto-SZT nicht in Frage kommt, nur begrenzt klinische Daten zur Verfügung.

Diese Patientengruppen können mit Pembrolizumab unter adäquater medizinischer Therapie behandelt werden, nach sorgfältiger Abwägung des möglicherweise erhöhten Risikos.

Patientenkarte

Jeder Arzt, der KEYTRUDA[®] verordnet, muss mit der Fachinformation und den Vorgaben zur Behandlung vertraut sein. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA[®] mit dem Patienten besprechen. Die Patientenkarte wird dem Patienten zur Verfügung gestellt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Pembrolizumab und noch mindestens vier Monate nach der letzten Dosis von Pembrolizumab eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Daten zur Anwendung von Pembrolizumab bei Schwangeren liegen nicht vor. Reproduktionsstudien bei Tieren wurden mit Pembrolizumab nicht durchgeführt; bei Modellen mit trächtigen Mäusen wurde jedoch gezeigt, dass die Blockierung des PD-L1-Signalwegs die feto-maternale Toleranz stört und zu einer Erhöhung der Abortrate führt. Diese Ergebnisse deuten auf ein potenzielles Risiko, dass die Gabe von Pembrolizumab während der Schwangerschaft, basierend auf dem Wirkmechanismus, eine fötale Beeinträchtigung, einschließlich erhöhter Abort- und Totgeburtsraten, verursachen kann. Es ist bekannt, dass humane Immunglobuline vom G4-Typ (IgG4) plazentagängig sind. Daher besteht die Möglichkeit, dass Pembrolizumab, als IgG4-Antikörper, von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen werden kann. Pembrolizumab sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Pembrolizumab.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Pembrolizumab in die Muttermilch übergeht. Da Antikörper bekanntlich in die Muttermilch übergehen können, kann ein Risiko für das Neugeborene bzw. den Säugling nicht ausgeschlossen werden. Eine Entscheidung muss darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist, oder ob auf die Behandlung mit Pembrolizumab verzichtet werden soll / die Behandlung mit Pembrolizumab zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie mit Pembrolizumab für die stillende Patientin zu berücksichtigen.

Fertilität

Es sind keine klinischen Daten über mögliche Auswirkungen von Pembrolizumab auf die Fertilität verfügbar. Bei einer 1 Monats- und einer 6 Monats-Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe bei Affen wurden keine beachtenswerten Wirkungen auf männliche und weibliche Reproduktionsorgane beobachtet.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Pembrolizumab hat möglicherweise einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach Gabe von Pembrolizumab wurde über Müdigkeit/Erschöpfung berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Ein entsprechender Hinweis zur Meldung von Nebenwirkungen ist ebenfalls in der Gebrauchsinformation angegeben. Patienten, die Nebenwirkungen bemerken, wenden sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in der Gebrauchsinformation angegeben sind. Patienten können Nebenwirkungen auch direkt über das nationale Meldesystem anzeigen um dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit des Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung***Zubereitung und Anwendung******KEYTRUDA[®] 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung***

- Vor der Rekonstitution kann die Durchstechflasche mit dem lyophilisierten Pulver bis zu 24 Stunden außerhalb des Kühlschranks (Temperaturen bei oder unter 25 °C) aufbewahrt werden.

- Fügen Sie unter aseptischen Bedingungen 2,3 ml Wasser für Injektionszwecke hinzu, um eine 25 mg/ml (pH 5,2 – 5,8)-Lösung von KEYTRUDA[®] zu erhalten. Jede Durchstechflasche enthält einen Überschuss von 10 mg (0,4 ml), um die Entnahme von 50 mg KEYTRUDA[®] pro Durchstechflasche sicherzustellen. Nach Rekonstitution enthält 1 ml des Konzentrats 25 mg Pembrolizumab.
- Um Schaumbildung zu vermeiden, lassen Sie das Wasser an der Wand der Durchstechflasche entlang und nicht direkt in das lyophilisierte Pulver rinnen.
- Schwenken Sie die Durchstechflasche langsam, um das lyophilisierte Pulver zu rekonstituieren. Warten Sie bis zu 5 Minuten, bis die Blasen verschwunden sind. Die Durchstechflaschen nicht schütteln.
- Parenterale Arzneimittel sind vor der Infusion auf sichtbare Partikel oder Verfärbung zu prüfen. Rekonstituiertes KEYTRUDA[®] ist eine klare bis leicht opaleszente, farblose bis schwach gelbliche Lösung. Verwerfen Sie den Inhalt samt Durchstechflasche, wenn Sie Partikel beobachten.
- Entnehmen Sie das benötigte Volumen von bis zu 2 ml (50 mg) KEYTRUDA[®] und überführen Sie dieses in einen Infusionsbeutel mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %), um eine verdünnte Lösung mit einer Endkonzentration von 1 bis 10 mg/ml herzustellen. Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen mischen.
- Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch der rekonstituierten und verdünnten Lösung wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur nachgewiesen (bei oder unter 25 °C). Aus mikrobiologischer Sicht muss das Produkt umgehend verwendet werden. Die rekonstituierte oder verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden. Wird das Produkt nicht umgehend verwendet, liegen die Aufbewahrungsdauer und -bedingungen nach Anbruch vor Anwendung in der Verantwortung des Anwenders, wobei die Aufbewahrungsdauer eine Gesamtzeit von 24 Stunden nicht überschreiten darf. Der Aufbewahrungszeitraum von 24 Stunden kann bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (bei oder unter 25 °C) umfassen, darüber hinaus muss die Lösung im Kühlschrank bei 2 °C – 8 °C aufbewahrt werden. Nach Aufbewahrung im Kühlschrank müssen die Durchstechflaschen und/oder Infusionsbeutel vor der Anwendung auf Raumtemperatur gebracht werden. Die Infusionslösung sollte intravenös über 30 Minuten gegeben werden unter Anwendung eines sterilen, pyrogenfreien 0,2 bis 5 Mikrometer In-line- oder Add-On-Filters mit geringer Proteinbindung.
- Andere Arzneimittel dürfen nicht über dieselbe Infusionskanüle gegeben werden.
- KEYTRUDA[®] ist nur zur einmaligen Anwendung. Nicht benötigte Reste in der Durchstechflasche sind zu verwerfen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

- Die Durchstechflasche nicht schütteln.
- Gleichen Sie die Durchstechflasche an die Raumtemperatur an (Temperaturen bei oder unter 25 °C).
- Vor Verdünnung kann die Durchstechflasche mit der Flüssigkeit bis zu 24 Stunden außerhalb des Kühlschranks (Temperaturen bei oder unter 25 °C) aufbewahrt werden.
- Parenterale Arzneimittel sind vor der Infusion auf sichtbare Partikel oder Verfärbung zu prüfen. Das Konzentrat ist eine klare bis leicht opaleszente, farblose bis schwach gelbliche Lösung. Verwerfen Sie den Inhalt samt Durchstechflasche, wenn Sie Partikel beobachten.
- Entnehmen Sie das benötigte Volumen von bis zu 4 ml (100 mg) Konzentrat und überführen Sie dieses in einen Infusionsbeutel mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %), um eine verdünnte Lösung mit einer Endkonzentration von 1 bis 10 mg/ml herzustellen. Jede Durchstechflasche enthält einen Überschuss von 0,25 ml (Gesamtinhalt 4,25 ml pro Durchstechflasche), um die Entnahme von 4 ml Konzentrat pro Durchstechflasche sicherzustellen. Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen mischen.
- Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch der verdünnten Lösung wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur nachgewiesen (bei oder unter 25 °C). Aus mikrobiologischer Sicht muss das Produkt umgehend verwendet werden. Die verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden. Wird das Produkt nicht umgehend verwendet, liegen die Aufbewahrungsdauer und -bedingungen nach Anbruch vor Anwendung in der Verantwortung des Anwenders, wobei die Aufbewahrungsdauer eine Gesamtzeit von 24 Stunden nicht überschreiten darf. Der Aufbewahrungszeitraum von 24 Stunden kann bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (bei oder unter 25 °C) umfassen, darüber hinaus muss die Lösung im Kühlschrank bei 2 °C – 8 °C aufbewahrt werden. Nach Aufbewahrung im Kühlschrank müssen die Durchstechflaschen und/oder Infusionsbeutel vor der Anwendung auf Raumtemperatur gebracht werden. Die Infusionslösung sollte intravenös über 30 Minuten gegeben werden unter Anwendung eines sterilen, pyrogenfreien 0,2 bis 5 Mikrometer In-line- oder Add-On-Filters mit geringer Proteinbindung.
- Andere Arzneimittel dürfen nicht über dieselbe Infusionskanüle gegeben werden.

- KEYTRUDA[®] ist nur zur einmaligen Anwendung. Nicht benötigte Reste in der Durchstechflasche sind zu verwerfen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Dauer der Haltbarkeit / Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche: 2 Jahre

Nach Rekonstitution und Zubereitung der Infusion

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch der rekonstituierten und verdünnten Lösung wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur nachgewiesen (bei oder unter 25 °C). Aus mikrobiologischer Sicht muss das Produkt umgehend verwendet werden. Die rekonstituierte oder verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden. Wird das Produkt nicht umgehend verwendet, liegen die Aufbewahrungsdauer und -bedingungen nach Anbruch vor Anwendung in der Verantwortung des Anwenders, wobei die Aufbewahrungsdauer eine Gesamtzeit von 24 Stunden nicht überschreiten darf. Der Aufbewahrungszeitraum von 24 Stunden kann bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (bei oder unter 25 °C) umfassen, darüber hinaus muss die Lösung im Kühlschrank bei 2 °C – 8 °C aufbewahrt werden. Nach Aufbewahrung im Kühlschrank müssen die Durchstechflaschen und/oder Infusionsbeutel vor der Anwendung auf Raumtemperatur gebracht werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank aufbewahren (2 °C – 8 °C) (1, 2).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die in Abschnitt 3.4 verwendeten Quellen sind ausschließlich Dokumente aus dem zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dossiers aktuell genehmigten Zulassungsdossiers, oder weitere von den Zulassungsbehörden erstellte Dokumente (1-6).

Die in Abschnitt 3.4.1 enthaltenen Informationen entstammen ausschließlich der zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dossiers aktuell genehmigten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA[®]. Die Informationen aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA[®] wurden zur bestmöglichen Darstellung nach den in diesem Abschnitt erforderlichen Gesichtspunkten entsprechend aufgeführt. Zur besseren Lesbarkeit wurden die Verweise auf andere Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA[®] hier nicht übernommen. Die vollständige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA[®] ist als Referenz diesem Dossier beigelegt.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. MSD SHARP & DOHME. Fachinformation KEYTRUDA[®] (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2017.
2. MSD SHARP & DOHME. Fachinformation KEYTRUDA[®] (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pembrolizumab). Stand: Mai 2017.
3. European Medicines Agency (EMA). CHMP variation assessment report. KEYTRUDA (Pembrolizumab) - EMA/252426/2017, Stand: 23.03. 2017.
4. MSD SHARP & DOHME. Risk Management-Plan (RMP): Pembrolizumab IV. Version: 5.3, Stand: 21.03.2017.
5. MSD SHARP & DOHME. Gebrauchsinformation: Information für Patienten – KEYTRUDA[®] (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2017.
6. MSD SHARP & DOHME. Gebrauchsinformation: Information für Patienten – KEYTRUDA[®] (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2017.