

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 1 A

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.03.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	27
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	30
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	33

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 204	17
Tabelle 1-8: Übersicht über die neben dem Evidenztransfer zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 051	20
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	30
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) – erwachsene Patienten	31
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) – pädiatrische Patienten	32

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase
allo-SZT	Allogene Stammzelltransplantation
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
anti-PD-1-MABs	Anti-programmed cell death-1 (PD-1) monoklonale Antikörper
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
auto-SZT	Autologe Stammzelltransplantation
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BICR	Blinded Independent Central Review (verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee)
BV	Brentuximab Vedotin
cHL	Classical Hodgkin Lymphoma (klassisches Hodgkin-Lymphom)
CPS	Combined Positive Score
CRC	Colorectal Carcinoma (Kolorektalkarzinom)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
dMMR	Deficient Mismatch Repair (Mismatch-Reparatur-Defizienz)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HDCT	Hochdosismchemotherapie
HL	Hodgkin-Lymphom
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)
HR	Hazard Ratio

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 10th revision – German Modification (internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification)
irARs	Immune-related Adverse Reactions (immunvermittelte Nebenwirkungen)
IWG	International Working Group
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
mg	Milligramm
MSI-H	Microsatellite Instability - High (hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität)
NSCLC	Non-Small Cell Lung Carcinoma (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PZN	Pharmazentralnummer
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RR	Relatives Risiko
rrcHL	Relapsed or refractory classical Hodgkin Lymphoma (rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SZT	Stammzelltransplantation
TPS	Tumor Proportion Score
VAS	Visuelle Analogskala
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	MSD Sharp & Dohme GmbH
Anschrift:	Lindenplatz 1 85540 Haar

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Merck Sharp & Dohme B.V.
Anschrift:	Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Pembrolizumab (humanisierter monoklonaler „Anti-programmed Cell Death 1“-[PD-1]-Antikörper)
Handelsname:	KEYTRUDA®
ATC-Code:	L01XC18
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42392
Pharmazentralnummer (PZN)	10749897
ICD-10-GM-Code	C81.1, C81.2, C81.3, C81.4, C81.7, C81.9
Alpha-ID	I100212, I100213, I100211, I30512, I116033, I117352, I117353, I100253, I100254, I30513, I116036, I116038, I16437, I100256, I30514, I100255, I116037, I116039, I100210, I30511, I100209, I116040, I117916, I116041, I66283, I72184, I16433, I16431, I16430, I17945, I109338, I16434, I66282, I16432, I110890, I66281 ^a
<p>a: Gemäß BfArM als nicht gültig gekennzeichnet ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; BfArM: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte; ICD-10-GM: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification; PD-1: Programmed Cell Death 1; PZN: Pharmazentralnummer</p>	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren und Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt.	09.03.2021	A
Dies ist die Erweiterung der ursprünglich zugelassenen Indikation „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 am 02.05.2017 genehmigt wurde.		
a: Angabe „A“ bis „Z“. auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; HL: Hodgkin-Lymphom		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Melanom	
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt.	17.07.2015
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	12.12.2018
Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung carcinoma</i>, NSCLC)	
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.	27.01.2017
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.	04.09.2018
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt.	11.03.2019
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1 %) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA® ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben. ^a	27.01.2017
Urothelkarzinom	
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	24.08.2017
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei	06.07.2018

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren, angezeigt (siehe Abschnitt 5.1). ^b	
Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (<i>head and neck squamous cell carcinoma</i>, HNSCC)	
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie oder in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 1) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	14.11.2019
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	04.09.2018
Nierenzellkarzinom (<i>renal cell carcinoma</i>, RCC)	
KEYTRUDA [®] ist in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	26.08.2019
Kolorektalkarzinom (<i>colorectal cancer</i>, CRC)	
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms bei Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) bei Erwachsenen angezeigt.	21.01.2021
<p>a: Im Rahmen der Zulassungserweiterung zur Erstlinienbehandlung von NSCLC wurde der Wortlaut angepasst. Der ursprünglich zugelassene Text (genehmigt am 29.07.2016) lautete: „KEYTRUDA[®] ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA[®] bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben.“</p> <p>b: Im Rahmen einer Typ II Variation wurde die am 24.08.2017 zugelassene Indikation „KEYTRUDA[®] ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, angezeigt.“ geändert.</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; ALK: anaplastische Lymphom-Kinase; CPS: Combined Positive Score; CRC: Kolorektalkarzinom; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HNSCC: Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliteninstabilität; nab: nanoparticle bound; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCC: Nierenzellkarzinom; TPS: Tumor Proportion Score</p>	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 3 Jahren mit rrcHL nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt	Erwachsene Patienten mit rrcHL: Therapie nach Maßgabe des Arztes: <ul style="list-style-type: none"> • <u>Brentuximab Vedotin</u> • Vinblastin • Vinorelbin • Gemcitabin • Bendamustin • Lenalidomid • Etoposid • Strahlentherapie
		Pädiatrische Patienten mit rrcHL: <u>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Krankheitsstadiums, des Risikos, der Art und des Ansprechens auf die bisherige Therapie und der Toxizität der Therapie^c</u>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.

c: Vom G-BA werden für pädiatrische Patienten mit rrcHL in späteren Therapielinien Brentuximab Vedotin + Bendamustin und anti-PD-1-MABs als Komparatoren für zweckmäßig erachtet. Aus Sicht von MSD umfasst die patientenindividuelle Therapie für pädiatrische Patienten mit rrcHL auch Brentuximab Vedotin als Monotherapie.

auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; anti-PD-1-MABs: Anti-PD-1 monoklonale Antikörper; PD-1: Anti-programmed cell death-1; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; rrcHL: rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom

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

Am 29. Mai 2020 fand ein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (Vorgangsnummer 2020-B-068) zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für das zum Zeitpunkt der Antragstellung für die Dossierberatung als möglich erachteten Anwendungsgebiet „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Erwachsenen und Kindern angezeigt“ statt. Das Ergebnis des Beratungsgesprächs vom 29. Mai 2020 wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift festgehalten.

Im Anschluss an das Beratungsgespräch kam es zu einer Präzisierung des ursprünglich geplanten Anwendungsgebietes zu: „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren und Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt“.

Aus Sicht von MSD hat die Präzisierung des Labels keinen Einfluss auf die Ergebnisse der G-BA-Beratung, da die ursprünglich abgefragte, breitere Indikationserweiterung die nun zugelassene Indikationserweiterung mit umfasst.

Erwachsene Patienten mit rrCHL

MSD folgt der Festlegung des G-BA hinsichtlich der zVT (siehe Tabelle 1-6) und wählt für erwachsene Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet Brentuximab Vedotin als zVT.

Pädiatrische Patienten mit rrCHL

MSD folgt der Festlegung des G-BA hinsichtlich der zVT und wählt für pädiatrische Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Krankheitsstadiums, des Risikos, der Art und des Ansprechens auf die bisherige Therapie und der Toxizität der Therapie als zVT.

Für pädiatrische Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom (relapsed or refractory classical Hodgkin Lymphoma, rrCHL) in späteren Therapielinien werden vom G-BA folgende Behandlungen als Komparatoren für zweckmäßig erachtet:

- Brentuximab Vedotin + Bendamustin, anti-PD-1-MABs

Da sowohl pädiatrische Patienten mit rrCHL nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, als auch pädiatrische Patienten mit rrCHL nach Versagen einer auto-SZT von der vom G-BA festgelegten Population von Kindern mit rrCHL in späteren Therapielinien umfasst sind, ist die vom G-BA bestimmte zVT somit für beide Therapiesituationen gültig.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aus Sicht von MSD sollten die genannten Vergleichstherapien für pädiatrische Patienten in späteren Therapielinien um Brentuximab Vedotin als Monotherapie ergänzt werden, da dies in der patientenindividuellen Abwägung eine relevante Therapieoption für Kinder und Jugendliche mit rrcHL in späteren Therapielinien ist. Studiendaten belegen die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Brentuximab Vedotin als Monotherapie bei pädiatrischen Patienten mit rrcHL, die nicht für eine auto-SZT in Frage kommen oder sich bereits in späteren Therapielinien befinden. In der Gesamtschau liegt keine publizierte Evidenz zur Unterlegenheit von Brentuximab Vedotin als Monotherapie im Vergleich zu Brentuximab-Vedotin + Bendamustin bzw. anti-PD-1-MABs bei Kindern vor.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Für das Anwendungsgebiet mit der Kodierung A werden nachfolgend die Ergebnisse des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens für *erwachsene Patienten mit rrcHL* und anschließend für *pädiatrische Patienten mit rrcHL* dargestellt.

Die Bewertung erfolgt für erwachsene Patienten mit rrcHL auf Basis der randomisierten, kontrollierten Studie **KEYNOTE 204** gegenüber der vom G-BA definierten zVT anhand eines direkten Vergleichs. Für pädiatrische Patienten mit rrcHL wird neben der Darstellung der Evidenz der Zulassungsstudie **KEYNOTE 051** ein **Evidenztransfer** durchgeführt, welcher es gemäß Kinderverordnung der Europäischen Union (EU) (EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das „Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics“ der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) erlaubt, Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche zu übertragen. Auch im Rahmen der Nutzenbewertung ist die Übertragung der Evidenz von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche in der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) verankert. Die EMA zieht in ihrer Bewertung primär den im Rahmen der Zulassung vorgelegten Evidenztransfer heran. Die Zulassung des pädiatrischen Anwendungsgebietes von Pembrolizumab basiert zum einen auf der pädiatrischen, multizentrischen, offenen, einarmigen, nicht randomisierte Phase-I/II-Studie KEYNOTE 051 und wird zum anderen auf die Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von der erwachsenen Patientenpopulation auf die pädiatrische Population begründet. Voraussetzung für einen Evidenztransfer ist die Vergleichbarkeit zwischen Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen hinsichtlich folgender drei Kriterien:

1. Wirkmechanismus des Arzneimittels
2. Erkrankungsbild
3. Wirksamkeit und Sicherheit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Alle drei Kriterien für den Evidenztransfer zur Übertragbarkeit der Daten von erwachsenen Patienten auf pädiatrische Patienten mit rrcHL sind im vorliegenden Anwendungsgebiet erfüllt:

Identischer Wirkmechanismus von Pembrolizumab

Wie in Modul 2 A dargelegt, folgt Pembrolizumab in dem hier betrachteten Anwendungsgebiet der pädiatrischen Population dem gleichen Wirkmechanismus wie bei Erwachsenen. Entsprechend wissenschaftlicher Erkenntnisse gibt es keinen altersabhängigen Unterschied hinsichtlich des Wirkmechanismus, wodurch die Vergleichbarkeit des Wirkprinzips gegeben ist.

Vergleichbares Erkrankungsbild

Wie in Modul 3 A beschrieben, ist das Erkrankungsbild des rrcHL hinsichtlich Ätiologie sowie Pathogenese, Klassifikation, aber auch hinsichtlich klinischer Symptome sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen vergleichbar.

Übertragbare Wirksamkeit und Sicherheit

Wie in Modul 4 A beschrieben, sind die klinischen Ergebnisse von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche übertragbar. Die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 051 zeigen für die pädiatrische Population gleichgerichtete Effekte in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab, die denen der Erwachsenenpopulation aus der Studie KEYNOTE 204 gleichwertig sind.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen für erwachsene Patienten mit rrcHL

Die Studie KEYNOTE 204 ist eine randomisierte, multizentrische, aktiv kontrollierte, offene Phase-III-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab als Monotherapie im Vergleich zu Brentuximab Vedotin bei erwachsenen Patienten mit rrcHL.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zusammengefasst, die für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Eine entsprechende Übersicht liefert Tabelle 1-7. Für die Endpunktkategorie Mortalität liegen zum Zeitpunkt der Einreichung des vorliegenden Dossiers keine bewertungsrelevanten Daten für die Studie KEYNOTE 204 vor. Im aktuellen Datenschnitt (Interimsanalyse 2) vom 16. Januar 2020 ist keine Auswertung des ko-primären Endpunkts Gesamtüberleben vorgesehen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 204

Studie: KEYNOTE 204 ^a	Pembrolizumab			Brentuximab Vedotin			Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{b,c} [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{b,c} [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Morbidität								
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand								
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen ^f								
Erschöpfung	146 ^g	60 (41,1)	10,3 [7,6; -]	150 ^g	78 (52,0)	3,3 [2,8; 5,8]	0,57 [0,41; 0,81]	0,002
Übelkeit und Erbrechen	146 ^g	52 (35,6)	24,8 [9,9; -]	150 ^g	54 (36,0)	9,4 [4,5; -]	0,72 [0,48; 1,06]	0,094
Schmerzen	146 ^g	53 (36,3)	24,6 [11,4; -]	150 ^g	71 (47,3)	4,6 [3,5; 7,9]	0,51 [0,35; 0,74]	< 0,001
Atemnot (Dyspnoe)	146 ^g	45 (30,8)	Nicht erreicht [15,1; -]	150 ^g	46 (30,7)	12,3 [10,5; -]	0,73 [0,48; 1,12]	0,152
Schlaflosigkeit	146 ^g	53 (36,3)	Nicht erreicht [9,4; -]	150 ^g	61 (40,7)	7,9 [4,5; 17,5]	0,68 [0,47; 1,00]	0,052
Appetitverlust	146 ^g	30 (20,5)	25,7 [25,7; -]	150 ^g	58 (38,7)	8,5 [4,4; 17,5]	0,33 [0,21; 0,52]	< 0,001
Verstopfung	146 ^g	41 (28,1)	24,9 [24,9; -]	150 ^g	38 (25,3)	27,0 [12,2; 27,0]	0,81 [0,51; 1,28]	0,363
Diarrhoe	146 ^g	47 (32,2)	24,6 [15,0; -]	150 ^g	43 (28,7)	Nicht erreicht [7,5; -]	0,90 [0,59; 1,37]	0,623
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mind. 7 bzw. 10 Punkte der EQ-5D VAS								
EQ-5D VAS (7 Punkte)	146 ^g	49 (33,6)	Nicht erreicht [15,1; -]	150 ^g	61 (40,7)	8,3 [5,5; -]	0,63 [0,43; 0,93]	0,020
EQ-5D VAS (10 Punkte)	146 ^g	44 (30,1)	Nicht erreicht [15,1; -]	150 ^g	58 (38,7)	9,7 [5,9; -]	0,60 [0,41; 0,90]	0,013
							Relatives Risiko / Peto-Odds Ratio^h	p-Wert^{e,h}
N			Patienten mit Ereignis n (%)			N		
			Patienten mit Ereignis n (%)			N		
B-Symptomatik								
Rückgangsrates der B-Symptomatik	42 ⁱ	40 (95,2)		36 ⁱ	27 (75,0)		1,27 [1,05; 1,52]	0,013
Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen								
	106 ^j	10 (9,4)	Nicht erreicht [-; -]	116 ^j	14 (12,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,44 [0,18; 1,04]	0,062
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	151 ^k	81 (53,6)	24,2 [16,6; 31,5]	153 ^k	112 (73,2)	9,5 [7,6; 11,8]	0,49 [0,37; 0,66]	< 0,001
							Relatives Risiko / Peto-Odds Ratio^h	p-Wert^{e,h}
N			Patienten mit Ereignis n (%)			N		
			Patienten mit Ereignis n (%)			N		
Rate an SZT als Folgetherapie								
SZT als Folgetherapie	151 ^k	43 (28,5)		153 ^k	45 (29,4)		0,97 [0,69; 1,37]	0,864

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: KEYNOTE 204 ^a	Pembrolizumab		Brentuximab Vedotin			Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)		Relatives Risiko / Peto-Odds Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert ^{e,h}	
Objektive Ansprechrate und Komplette Remission								
Objektive Ansprechrate ^l	151 ^k	99 (65,6)	153 ^k	83 (54,2)		1,21 [1,00 ^m ; 1,45]	0,046	
Komplette Remission ⁿ	151 ^k	37 (24,5)	153 ^k	37 (24,2)		1,01 [0,68; 1,50]	0,961	
Komplette Remission bei Patienten mit B-Symptomen zu Studienbeginn ⁿ	43 ^o	7 (16,3)	36 ^o	5 (13,9)		1,06 [0,38; 2,93]	0,917	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{b,c} [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{b,c} [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen ^f								
Globaler Gesundheitsstatus	146 ^g	52 (35,6)	19,5 [11,1; 26,2]	150 ^g	70 (46,7)	5,5 [3,2; 8,3]	0,49 [0,34; 0,72]	< 0,001
Körperliche Funktion	146 ^g	46 (31,5)	24,7 [13,6; -]	150 ^g	64 (42,7)	7,5 [5,6; 10,5]	0,48 [0,32; 0,71]	< 0,001
Rollenfunktion	146 ^g	58 (39,7)	11,1 [7,1; -]	150 ^g	80 (53,3)	4,4 [3,0; 5,8]	0,52 [0,37; 0,74]	< 0,001
Emotionale Funktion	146 ^g	44 (30,1)	25,7 [24,0; -]	150 ^g	65 (43,3)	6,2 [4,5; 10,5]	0,45 [0,30; 0,66]	< 0,001
Kognitive Funktion	146 ^g	62 (42,5)	13,1 [5,8; -]	150 ^g	65 (43,3)	5,8 [4,2; 11,7]	0,75 [0,52; 1,07]	0,108
Soziale Funktion	146 ^g	54 (37,0)	17,0 [13,3; -]	150 ^g	63 (42,0)	5,7 [4,2; 11,1]	0,52 [0,35; 0,76]	< 0,001
Nebenwirkungen								
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten								
Unerwünschte Ereignisse gesamt	148 ^p	145 (98,0)	1,4 [0,7; 3,0]	152 ^p	143 (94,1)	2,5 [1,3; 3,1]	0,97 [0,77; 1,23]	0,826
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	148 ^p	44 (29,7)	Nicht erreicht [112,6; -]	152 ^p	32 (21,1)	Nicht erreicht [66,6; -]	1,05 [0,66; 1,67]	0,841
Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2)	148 ^p	144 (97,3)	1,9 [0,7; 3,1]	152 ^p	141 (92,8)	3,1 [1,6; 3,1]	1,03 [0,82; 1,31]	0,784
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	148 ^p	65 (43,9)	63,1 [44,4; -]	152 ^p	66 (43,4)	45,6 [26,1; 61,7]	0,65 [0,45; 0,92]	0,014
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	148 ^p	20 (13,5)	Nicht erreicht [-; -]	152 ^p	27 (17,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,50 [0,28; 0,91]	0,023
a: Datenschnitt: 16. Januar 2020								
b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode.								
c: Für die Wirksamkeitsempunkte: Mediane Ereigniszeit in Monaten. Für die Sicherheitsempunkte: Mediane Ereigniszeit in Wochen.								
d: Für die Wirksamkeitsempunkte: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Vorangegangene auto-SZT (ja vs. nein) und Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (Primär refraktär vs. Frührezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie vs. Spätrezidiv ≥ 12 Monate nach Erstlinientherapie). Für die Sicherheitsempunkte: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate und Konfidenzintervall nach Wald-Statistik								
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)								
f: Die erste Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte für den EORTC QLQ-C30 bzw. um mindestens 7 Punkte/10 Punkte für die EQ-5D VAS								
g: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set								

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: KEYNOTE 204 ^a	Pembrolizumab	Brentuximab Vedotin	Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin
	N Patienten mit Ereignis n (%)	N Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko / Peto-Odds Ratio ^b [95 %-KI] p-Wert ^{e,h}
<p>h: Berechnung des Peto-Odds Ratios statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Vorangegangene auto-SZT (ja vs. nein) und Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (Primär refraktär vs. Frührezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie vs. Spätrezidiv ≥ 12 Monate nach Erstlinientherapie)</p> <p>i: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated; mit B-Symptomen zu Studienbeginn</p> <p>j: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated; ohne B-Symptomen zu Studienbeginn</p> <p>k: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat</p> <p>l: Bewertung des Ansprechens durch BICR gemäß IWG-Kriterien 2007 und ausschließlich der Beurteilung des Krankheitsstatus nach einer auto-, bzw. allo-SZT</p> <p>m: 1,003</p> <p>n: Bewertung des Ansprechens durch BICR gemäß IWG-Kriterien 2007 und ausschließlich der Beurteilung des Krankheitsstatus nach einer auto-, bzw. allo-SZT. Die Komplette Remission schließt Patienten mit einem kompletten Ansprechen ein</p> <p>o: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat; mit B-Symptomen zu Studienbeginn</p> <p>p: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated</p> <p>allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; BICR: Blinded Independent Central Review; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions Visual Analogue Scale; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; IWG: International Working Group; KI: Konfidenzintervall; SZT: Stammzelltransplantation</p>			

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen für pädiatrische Patienten mit rrcHL

Bei der Studie KEYNOTE 051 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige, nicht randomisierte Phase-I/II-Zulassungsstudie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab als Monotherapie bei pädiatrischen Patienten mit rrcHL. Sie stellt aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der damit verbundenen niedrigen Inzidenzraten die bestverfügbare Evidenz für pädiatrische Patienten im Anwendungsgebiet dar. Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Pembrolizumab bei pädiatrischen Patienten mit rrcHL wird mit der Evidenz der Zulassungsstudie KEYNOTE 051, insbesondere jedoch mit dem Evidenztransfer aus der Studie KEYNOTE 204 begründet. Die Studie KEYNOTE 051 berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen. Die herangezogenen Endpunkte sind patientenrelevant und geeignet, um die Wirksamkeit und Sicherheit aus der randomisierten, kontrollierten Studie KEYNOTE 204 von erwachsenen Patienten mit rrcHL auf die pädiatrische Population mit rrcHL zu übertragen.

Die Rekrutierung für die pädiatrischen Patienten mit rrcHL der Studie KEYNOTE 051 ist noch laufend. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der aktuelle Datenschnitt vom 10. Januar 2020 (N = 22) herangezogen. Die Hauptergebnisse des früheren Datenschnitts vom 3. September 2018 (N = 18) werden ergänzend in Modul 4 A in Anhang 4-G dargestellt.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zusammengefasst, die neben dem Evidenztransfer für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Eine entsprechende Übersicht liefert Tabelle 1-8.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Übersicht über die neben dem Evidenztransfer zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 051

Studie: KEYNOTE 051 ^a	Pembrolizumab ^b		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]
Mortalität			
Gesamtüberleben ^e	22 ^f	1 (4,5)	Nicht erreicht [-; -]
Morbidität			
B-Symptomatik			
Rückgang der B-Symptomatik	2 ^g	2 (100,0)	n.c.
Erstmaliges Auftreten von B-Symptomen	20 ^h	1 (5,0)	n.c.
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod			
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	22 ^f	15 (68,2)	20,2 [9,9; 30,9]
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI] ⁱ
Rate an SZT als Folgetherapie			
Rate an SZT als Folgetherapie	22 ^f	7 (31,82)	[13,86; 54,87]
Objektive Ansprechrate und Komplette Remission			
Objektive Ansprechrate ^j	22 ^f	12 (54,55)	[32,21; 75,61]
Komplette Remission ^j	22 ^f	1 (4,55)	[0,12; 22,84]
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]
Nebenwirkungen			
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten			
Unerwünschte Ereignisse gesamt	22 ^f	21 (95,5)	0,1 [0,1; 0,6]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	22 ^f	4 (18,2)	Nicht erreicht [66,7; -]
Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2)	22 ^f	21 (95,5)	0,1 [0,1; 0,6]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	22 ^f	6 (27,3)	Nicht erreicht [30,1; -]
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	22 ^f	1 (4,5)	Nicht erreicht [66,7; -]
a: Datenschnitt: 10. Januar 2020			
b: Dosierung für pädiatrische Patienten 2 mg/kg (maximal 200 mg) alle 3 Wochen			
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode			
d: Für die Wirksamkeitseindpunkte: Mediane Ereigniszeit in Monaten; für die Sicherheitseindpunkte: Mediane Ereigniszeit in Wochen.			
e: Die Endpunktkategorie Mortalität wird für die Studie KEYNOTE 051 ergänzend dargestellt und kann nicht für den Evidenztransfer herangezogen werden. Ungeachtet dessen stützt dieses positive Ergebnis den Evidenztransfer hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit			
f: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated; rrcHL Population			
g: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated; rrcHL Population mit B-Symptomen zu Studienbeginn			
h: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated; rrcHL Population ohne B-Symptomen zu Studienbeginn			
i: Basierend auf der Methode des exakten Binomial-Konfidenzintervalls			
j: Bewertung des Ansprechens durch BICR gemäß IWG-Kriterien 2007			
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; kg: Kilogramm; mg: Milligramm, n.c.: not calculated (nicht berechnet); rrcHL: rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom; SZT: Stammzelltransplantation.			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 3 Jahren mit rrcHL nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt	Erwachsene Patienten mit rrcHL: ja
		Pädiatrische Patienten mit rrcHL: ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; rrcHL: rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusatznutzen für erwachsene Patienten mit rrcHL

Morbidität – Patientenberichtete Endpunkte

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Es zeigt sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30 (EORTC QLQ-C30) hinsichtlich Erschöpfung (Fatigue) (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,41; 0,81]; p = 0,002), Schmerzen (HR [95 %-KI]: 0,51 [0,35; 0,74]; p < 0,001), sowie Appetitverlust (HR [95 %-KI]: 0,33 [0,21; 0,52]; p < 0,001) ein statistisch signifikanter Vorteil für Pembrolizumab.

Es zeigt sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung bei der Visuellen Analogskala (VAS) des EuroQoL-5 Dimensions (EQ-5D)-Fragebogens sowohl um mindestens 7 Punkte

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(HR [95 %-KI]: 0,63 [0,43; 0,93]; $p = 0,020$) als auch um mindestens 10 Punkte (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,41; 0,90]; $p = 0,013$) ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil.

Das Verzerrungspotenzial ist als niedrig zu bewerten und es ergibt sich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber der zVT.

Morbidität – Nicht patientenberichtete Endpunkte***B-Symptomatik***

Für die Rückgangrate der B-Symptomatik zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil (RR [95 %-KI]: 1,27 [1,05; 1,52]; $p = 0,013$) für Pembrolizumab. Für die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Für die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil (HR [95 %-KI]: 0,49 [0,37; 0,66]; $p < 0,001$) für Pembrolizumab. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod liegt bei 24,2 Monaten (Pembrolizumab) vs. 9,5 Monaten (Brentuximab Vedotin).

Rate an SZT als Folgetherapie

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Der Anteil der Patienten mit einer Stammzelltransplantation (SZT) als Folgetherapie ist vergleichbar (28,5 % im Interventionsarm; 29,4 % im Kontrollarm).

Objektive Ansprechrates und Komplette Remission

Für die Objektive Ansprechrates zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil (RR [95 %-KI]: 1,21 [1,00¹; 1,45]; $p = 0,046$) für Pembrolizumab. Der Anteil der Patienten mit kompletter Remission ist vergleichbar, bei Patienten mit B-Symptomen zu Studienbeginn zeigt sich allerdings ein numerischer Vorteil für Pembrolizumab (16,3 %) gegenüber Brentuximab Vedotin (13,9 %).

Fazit zur Morbidität – Nicht patientenberichtete Endpunkte

Das Verzerrungspotenzial ist als niedrig zu bewerten und es ergibt sich ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (maximal erheblich)** von Pembrolizumab gegenüber der zVT.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es zeigt sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 hinsichtlich des Globalen Gesundheitsstatus (HR [95 %-KI]: 0,49 [0,34; 0,72]; $p < 0,001$), der Körperlichen Funktion (HR [95 %-KI]: 0,48 [0,32; 0,71]; $p < 0,001$), der Rollenfunktion (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,37; 0,74]; $p < 0,001$), der Emotionalen Funktion (HR [95 %-KI]: 0,45 [0,30; 0,66]; $p < 0,001$) und der Sozialen Funktion

¹ 1,003

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(HR [95 %-KI]: 0,52 [0,35; 0,76]; $p < 0,001$) ein statistisch signifikanter Vorteil für Pembrolizumab.

Das Verzerrungspotenzial ist als niedrig zu bewerten und es ergibt sich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber der zVT.

Nebenwirkungen

Es zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede bei den schweren unerwünschten Ereignissen (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad 3-5) (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,45; 0,92]; $p = 0,014$) und bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (HR [95 %-KI]: 0,50 [0,28; 0,91]; $p = 0,023$) zugunsten von Pembrolizumab. Diese Nebenwirkungen sind schwer einschränkend, auch weil bereits eine Neuropathie (Systemorganklasse [System Organ Class, SOC] „Erkrankungen des Nervensystems“) mit CTCAE-Grad 1-2 den Patienten maßgeblich und schwer belastet.

Das in der Studie KEYNOTE 204 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab stimmt in der Gesamtschau mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein und es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Diese abschließende Bewertung umfasst auch die Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Nebenwirkungen.

Das Verzerrungspotenzial ist als niedrig zu bewerten und es ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber der zVT.

Fazit für erwachsene Patienten mit rrcHL

Die in der vorliegenden Nutzenbewertung analysierten patientenrelevanten Endpunkte der Studie KEYNOTE 204 zeigen in der Gesamtschau einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Brentuximab Vedotin bei erwachsenen Patienten mit rrcHL, nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt.

Signifikante Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab zeigen sich in der Morbidität und der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch eine nachhaltige, bisher nicht erreichte große Verbesserung. Hier ist neben Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand speziell der Vorteil hinsichtlich der B-Symptomatik als führendem Leitsymptom beim rrcHL anzuführen. Zudem konnte eine deutliche Verlängerung der Zeit bis zur Folgetherapie oder Tod erreicht werden. Der Vorteil beim objektiven Ansprechen und die hohe Rate an SZT als einzige Möglichkeit einer kurativen Folgetherapie zeigen, dass Pembrolizumab dem Therapiestandard Brentuximab Vedotin bei diesen Kriterien nicht unterlegen ist. Insgesamt ergeben sich Vorteile in der Morbidität und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei deutlich besserer Verträglichkeit.

Mit Pembrolizumab ist eine wirksame und sehr gut verträgliche Therapieoption zur Behandlung dieser unbehandelt lebensbedrohlichen Erkrankung verfügbar. Die Therapiemöglichkeiten sind trotz der positiven Entwicklungen und Heilungschancen bisher sehr eingeschränkt. Es handelt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

sich daher um eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

Zusatznutzen für pädiatrische Patienten mit rrcHL

Der Zusatznutzen von Pembrolizumab bei pädiatrischen Patienten mit rrcHL wird mit der Evidenz der Zulassungsstudie KEYNOTE 051, insbesondere jedoch mit dem Evidenztransfer aus der Studie KEYNOTE 204 begründet.

Ergebnisse der Studie KEYNOTE 051

Gesamtüberleben (Mortalität)

Da für die Endpunktkategorie Mortalität zum Zeitpunkt der Einreichung des vorliegenden Dossiers keine bewertungsrelevanten Daten für die Studie KEYNOTE 204 vorliegen, wird diese für die Studie KEYNOTE 051 nur ergänzend dargestellt.

In der Studie KEYNOTE 051 ist im Studienverlauf ein Patient von insgesamt 22 Patienten verstorben. Die Überlebensrate zu Monat 6 wie auch zu Monat 12 beträgt 100 %. Die Überlebensrate zu Monat 18, bzw. zu Monat 24 beträgt 94,74 % (95 %-KI: [68,12; 99,24]).

B-Symptomatik (Morbidität)

Für den Rückgang der B-Symptomatik zeigt sich bei allen Patienten mit B-Symptomen zu Studienbeginn (N = 2) ein Rückgang der B-Symptome im Studienverlauf. Für das erstmalige Auftreten von B-Symptomen kam es in der Studie KEYNOTE 051 zum Datenschnitt vom 10. Januar 2020 bei einem von insgesamt 20 Patienten ohne B-Symptome zu Studienbeginn (5,0 %) zu einem Auftreten von B-Symptomen (Nachtschweiß) im Studienverlauf. Durch die Behandlung mit Pembrolizumab kann somit von einer deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ausgegangen werden.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (Morbidität)

Hinsichtlich des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod wechselten 15 von 22 Patienten (68,2 %) im Verlauf auf eine Folgetherapie. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei 20,2 Monaten.

Rate an SZT als Folgetherapie (Morbidität)

In der Studie KEYNOTE 051 haben 7 von 22 Patienten (31,82 %, 95 %-KI: [13,86; 54,87]) eine SZT als Folgetherapie erhalten. Die hohe Rate an SZT als Folgetherapie spricht für einen deutlichen therapierelevanten Nutzen für die Patienten. Im vorliegenden Anwendungsgebiet stehen in der Regel nur noch palliative Therapien zur Verfügung, wovon die Möglichkeit einer SZT als Folgetherapie eine Ausnahme darstellt und als potenziell kurativer Therapieansatz gewertet werden kann.

Objektive Ansprechrage und Komplette Remission (Morbidität)

Der Anteil der Patienten mit objektivem Ansprechen liegt bei 54,55 %. Bei einem Patienten (4,55 %) kam es zu einem kompletten und bei 11 Patienten (50,00 %) zu einem partiellen Ansprechen.

Nebenwirkungen

In der Studie KEYNOTE 051 wurde im Studienverlauf für 21 von 22 Patienten (95,5 %) ein unerwünschtes Ereignis, für 4 von 22 Patienten (18,2 %) ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, für 21 von 22 Patienten (95,5 %) ein nicht-schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad 1-2), für 6 von 22 Patienten (27,3 %) ein schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad 3-5) berichtet und 1 Patient von 22 Patienten (4,5 %) brach die Therapie wegen unerwünschter Ereignisse ab. In der Gesamtschau ergibt sich ein positives Bild von Pembrolizumab bezüglich der Nebenwirkungen. Dies lässt sich insbesondere an niedrigen Ereigniszahlen in den Endpunkten Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse festmachen.

Das bei Patienten in der Studie KEYNOTE 051 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab stimmt in der Gesamtschau mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein und es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

Evidenztransfer

Für die Endpunktkategorien Morbidität sowie Nebenwirkungen zeigen sich keine maßgeblichen Unterschiede zwischen den Ergebnissen der pädiatrischen Patienten (KEYNOTE 051) und denen der erwachsenen Patienten (KEYNOTE 204). In der Gesamtschau liegen gleichgerichtete Effekte in vergleichbaren Größenordnungen über die einzelnen Endpunkte hinweg vor, womit die Ergebnisse aus der Studie KEYNOTE 204 auf die pädiatrischen Patienten mit rrcHL übertragen werden können.

Fazit für pädiatrische Patienten mit rrcHL

Der Zusatznutzen von Pembrolizumab bei pädiatrischen Patienten wird neben der Evidenz der Zulassungsstudie KEYNOTE 051 insbesondere durch den Evidenztransfer und somit durch die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 204 begründet. Die Übertragung der Ergebnisse der Studie KEYNOTE 204 ist möglich, weil der Wirkmechanismus bei Kindern und Erwachsenen identisch und das Erkrankungsbild vergleichbar ist und hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit gleichgerichtete Effekte vorliegen. Analog dazu zieht auch die EMA in ihrer Bewertung primär den im Rahmen der Zulassung vorgelegten Evidenztransfer heran. Folglich ist die Evidenz für erwachsene Patienten mit rrcHL auf pädiatrische Patienten mit rrcHL übertragbar. Unter Berücksichtigung der vorgelegten positiven Ergebnisse für pädiatrische und erwachsene Patienten mit rrcHL und dem auf diesen Ergebnissen basierenden Evidenztransfer, sowie des mit der Zulassung durch die Europäische Kommission von der EMA bestätigten positiven Nutzen-Risiko-Profiles ergibt sich in der Gesamtschau ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Pembrolizumab bei pädiatrischen Patienten mit rrcHL, nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt.

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

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

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

Die Zielpopulation von Pembrolizumab umfasst Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren und Erwachsene mit rrcHL nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt und somit zwei bewertungsrelevante Patientenpopulationen:

- Erwachsene Patienten mit rrcHL nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt (Erwachsene Patienten mit rrcHL).
- Pädiatrische Patienten ab 3 Jahren mit rrcHL nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt (Pädiatrische Patienten mit rrcHL).

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

Aufgrund der verbesserten und Stadien-angepassten Therapieoptionen ist die Prognose beim klassischen Hodgkin-Lymphom (classical Hodgkin Lymphoma, cHL) im Allgemeinen gut. Etwa 80 % aller erwachsenen Patienten, in frühen Stadien sogar bis zu 90 %, können durch geeignete Therapieverfahren im Rahmen der Erstlinientherapie geheilt werden. Der Anteil an Patienten mit Langzeitremission nach der Erstlinientherapie ist bei pädiatrischen Patienten und erwachsenen Patienten vergleichbar. Die Therapieoptionen nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, sind äußerst begrenzt.

Erwachsene Patienten mit rrcHL

Erwachsene Patienten mit cHL, die nicht auf die Erstlinientherapie ansprechen oder ein Rezidiv erleiden, haben eine weitaus schlechtere Prognose für ein Ansprechen auf weitere Therapien.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Therapie im ersten Rezidiv umfasst bei den meisten Patienten eine Reinduktionstherapie, bei Ansprechen unmittelbar gefolgt von einer Hochdosismethotherapie (HDCT) + auto-SZT. Bei rund der Hälfte der erwachsenen Patienten mit rrcHL kommt es nach der Behandlung des ersten Rezidivs zu einem weiteren Progress oder einem erneuten Rezidiv. Für diese erwachsenen Patienten im zweiten Rezidiv, das bedeutet nach Versagen einer auto-SZT oder nach zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, sind die Therapieoptionen äußerst limitiert und gehen mit einer schlechten Prognose einher. Brentuximab Vedotin stellt in dieser Therapiesituation die Standardtherapie dar. Gerade hier besteht ein hoher therapeutischer Bedarf, um den Patienten zusätzliche Therapieoptionen zur Verfügung zu stellen und eine effektive Remission zu erzielen.

Pädiatrische Patienten mit rrcHL

Für pädiatrische Patienten mit rrcHL im ersten Rezidiv soll gemäß den Empfehlungen der EuroNet Pediatric Hodgkin Lymphoma Group in Abhängigkeit von den drei Prognosefaktoren „Zeitpunkt des Rezidivs“, „Art der Erstlinientherapie“ und „Krankheitsstadium zum Zeitpunkt des Rezidivs“ eine patientenindividuelle Therapieentscheidung getroffen werden. Bei pädiatrischen Patienten in späteren Therapielinien gibt es bislang keine zugelassenen medikamentösen Therapien. Da es zum jetzigen Zeitpunkt keine zugelassenen und auch keine evidenzbasierten Therapieempfehlungen für diese Patienten gibt, werden diese regelhaft in klinischen Studien behandelt. Die Behandlungsmöglichkeiten für pädiatrische Patienten nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, beschränken sich in beiden Therapiesituationen bisher im Wesentlichen auf die Teilnahme an klinischen Studien bzw. auf individuelle Behandlungen mit Brentuximab Vedotin, Brentuximab Vedotin + Bendamustin oder anti-PD-1-MABs. Auch hier besteht ein hoher therapeutischer Bedarf, um bei diesem Patientenkollektiv eine Remission zu erreichen und zusätzliche Behandlungsoptionen zu ermöglichen. Mit Pembrolizumab steht erstmals eine zugelassene Therapieoption für diese Patientinnen und Patienten zur Verfügung.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 3 Jahren mit rrcHL nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt	Erwachsene Patienten mit rrcHL: 109-218
		Pädiatrische Patienten mit rrcHL: 9-18
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; rrcHL: rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 3 Jahren mit rrcHL nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt	Erwachsene Patienten mit rrcHL	erheblich	109-218
		Pädiatrische Patienten mit rrcHL	nicht quantifizierbar	9-18
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; rrcHL: rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 3 Jahren mit rrcHL nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt	Erwachsene Patienten mit rrcHL: 21-Tage-Zyklus: 101.071,21 € 42-Tage-Zyklus: 100.388,69 €
		Pädiatrische Patienten mit rrcHL: 21-Tage-Zyklus: 51.218,12 € 101.071,21 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; rrcHL: rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom		

Geben Sie in Tabelle 1-13 und Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) – erwachsene Patienten

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 3 Jahren mit rrcHL nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt	Brentuximab Vedotin	Erwachsene Patienten mit rrcHL	78.356,72 €156.713,44 €
		Vinblastinsulfat		10.513,26 €16.405,25 €
		Vinorelbin		11.670,14 €13.121,39 €
		Gemcitabin		10.445,37 €
		Bendamustin		20.574,53 €
		Etoposid		8.629,53 €
		Lenalidomid		101.593,57 €
		Strahlentherapie		1.039,84 €-2.079,68 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; rrcHL: rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom</p>				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) – pädiatrische Patienten

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 3 Jahren mit rrcHL nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt	Brentuximab Vedotin	Pädiatrische Patienten mit rrcHL	13.300,68 €39.178,36 €
		Brentuximab Vedotin + Bendamustin		11.877,57 €65.875,79 €
		Nivolumab		35.444,32 €81.946,17 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; rrcHL: rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA[®] als Monotherapie beträgt bei Erwachsenen entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten.

Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA[®] als Monotherapie beträgt bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit klassischem HL 2 mg/kg Körpergewicht (bis zu einem Maximum von 200 mg) alle 3 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten.

Die Behandlung mit KEYTRUDA[®] 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. Der Patientenpass wird dem Patienten bei jeder Verordnung zur Verfügung gestellt.

Die Patienten sollten mit KEYTRUDA bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden. Atypisches Ansprechen (im Sinne eines anfänglichen vorübergehenden Tumorwachstums oder kleiner neuer Läsionen innerhalb der ersten wenigen Monate mit anschließender Tumorregression) wurde beobachtet. Es wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiter zu behandeln.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Eine systemische Anwendung von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Therapiebeginn mit Pembrolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Pembrolizumab vermieden werden. Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Therapie mit Pembrolizumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden. Kortikosteroide können ebenfalls als Prämedikation zur antiemetischen Prophylaxe und/oder Linderung von chemotherapie-bedingten Nebenwirkungen gegeben werden, wenn Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie angewendet wird.

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.

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 Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten erhalten, bzw. ihnen dieses zur Verfügung gestellt wird.

Das Schulungs- und Informationsprogramm dient zur Erhöhung der Aufmerksamkeit der Patienten und/oder deren Betreuungspersonen im Hinblick auf Anzeichen und Symptome, um ein frühes Erkennen/Feststellen von möglichen immunvermittelten Nebenwirkungen zu ermöglichen (immune-related adverse reactions, irARs).