

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 3 A

*Behandlung des rezidivierenden oder refraktären
klassischen Hodgkin-Lymphoms*

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

Stand: 30.03.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	10
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	16
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	16
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	18
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	18
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	27
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	34
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	39
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	49
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	50
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	51
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	57
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	57
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	67
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	77
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	80
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	90
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	93
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	96
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	97
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	100
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	100
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	103
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	104
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	108
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	110
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	120
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	121
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	122
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	123

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Untersuchungen zur Stadienerhebung (Staging)	21
Tabelle 3-2: Histologische Klassifikation des HL nach der WHO-Klassifikation	22
Tabelle 3-3: Stadieneinteilung des HL nach der modifizierten Ann-Arbor Klassifikation	23
Tabelle 3-4: Beschwerden bei Patienten mit HL	25
Tabelle 3-5: Übersicht der wichtigsten epidemiologische Maßzahlen des HL (ICD-10 C81) für Deutschland nach Geschlecht	35
Tabelle 3-6: Übersicht der Überlebensraten für Patienten mit HL in Deutschland nach Geschlecht	35
Tabelle 3-7: Inzidenz und Prävalenz des HL (ICD-10 C81) in Deutschland in den Jahren 2007-2016.....	37
Tabelle 3-8: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz des HL (ICD-10 C81) für Deutschland für das Jahr 2021 und die kommenden fünf Jahre.....	39
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in den Zielpopulationen.....	40
Tabelle 3-10: Anzahl der neuerkrankten Patienten mit jeglicher Form des HL in Deutschland.....	41
Tabelle 3-11: Anteil der Patienten mit cHL	42
Tabelle 3-12: Anteil und Anzahl der erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit cHL	42
Tabelle 3-13: Anteil und Anzahl der erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit rrcHL.....	43
Tabelle 3-14: Anteil und Anzahl der erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit rrcHL nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt.....	45
Tabelle 3-15: Anteil der Patienten in der GKV.....	45
Tabelle 3-16: GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	46
Tabelle 3-17: Ableitung der Zielpopulation – erwachsene Patienten	47
Tabelle 3-18: Ableitung der Zielpopulation – pädiatrische Patienten.....	47
Tabelle 3-19: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	49
Tabelle 3-20: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – erwachsene Patienten.....	58
Tabelle 3-21: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – pädiatrische Patienten	59
Tabelle 3-22: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – erwachsene Patienten.....	65
Tabelle 3-23: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – pädiatrische Patienten	66

Tabelle 3-24: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – erwachsene Patienten	68
Tabelle 3-25: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – pädiatrische Patienten	71
Tabelle 3-26: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie – erwachsene Patienten	78
Tabelle 3-27: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie – pädiatrische Patienten	79
Tabelle 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – erwachsene Patienten	81
Tabelle 3-29: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) pädiatrische Patienten	83
Tabelle 3-30: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	85
Tabelle 3-31: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) – erwachsene Patienten	87
Tabelle 3-32: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) – pädiatrische Patienten	89
Tabelle 3-33: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) – erwachsene Patienten	91
Tabelle 3-34: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) – pädiatrische Patienten	92
Tabelle 3-35: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung	106
Tabelle 3-36: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung	108
Tabelle 3-37: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA	111
Tabelle 3-38: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	122

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Relatives Überleben für Patienten mit HL nach Ann-Arbor-Stadium.....	20
Abbildung 3-2: Darstellung der Lymphknotenareale.....	23
Abbildung 3-3: Risikogruppen – Einteilung der GHSG	26
Abbildung 3-4: Aktueller Therapiealgorithmus bei Erwachsenen.....	28
Abbildung 3-5: Therapiealgorithmus bei Kindern und Jugendlichen	30
Abbildung 3-6: Altersspezifische Erkrankungsraten (je 100.000 Einwohner) nach Geschlecht für das HL (ICD-10 C81) in Deutschland für die Jahre 2015-2016.....	36
Abbildung 3-7: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation.....	41

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ABVD	Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin
allo-HSZT	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
allo-SZT	Allogene Stammzelltransplantation
ALT	Alanin-Aminotransferase
anti-PD-1-MABs	Anti-programmed cell death-1 (PD-1) monoklonale Antikörper
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ASCT	Autologous Stem Cell Transplant (autologe Stammzelltransplantation)
auto-SZT	Autologe Stammzelltransplantation
AVD	Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin
BCNU	Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea
BEACOPP	Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin (Oncovin), Procarbazin, Prednison
BEAM	BCNU, Etoposid, Ara-C, Melphalan
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
BV	Brentuximab Vedotin
CD	Cluster of Differentiation
cHL	Classical Hodgkin Lymphoma (klassisches Hodgkin-Lymphom)
CMR	Complete Metabolic Remission (vollständige metabolische Remission)
COPDAC	Cyclophosphamid, Vincristin [Oncovin], Dacarbazin, Prednison
COPP	Cyclophosphamid, Vincristin [Oncovin], Procarbazin, Prednison
CRC	Colorectal Carcinoma (Kolorektalkarzinom)
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DECOPDAC	Cyclophosphamid, Vincristin [Oncovin], Dacarbazin, Prednison Doxorubicin, Etoposid
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

Abkürzung	Bedeutung
dl	Deziliter
DMFS	Distant-metastasis-free Survival (fernmetastasenfreies Überleben)
dMMR	Deficient Mismatch Repair (Mismatch-Reparatur-Defizienz)
DS	Deauville Score
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-VAS	EuroQoL Visual Analogue Scale (Visuelle Analogskala der EuroQoL Group zum Gesundheitszustand)
EU	Europäische Union
EURD	European Union reference dates (in der EU festgelegte Stichtage)
FIL	Fondazione Italiana Linfomi
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GELA	Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte
GHSG	German Hodgkin Study Group
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
GPOH-HD	Hodgkin Studiengruppe der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
GVHD	Graft-versus-host-disease (Graft-versus-Host-Krankheit)
Gy	Gray
HDCT	Hochdosischemotherapie
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HL	Hodgkin-Lymphom
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)
HRS-Zellen	Hodgkin-Zellen und mehrkernige Reed-Sternberg-Zellen
HSV	Herpes-simplex-Virus

Abkürzung	Bedeutung
ICD	International Classification of Diseases (internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IFRT	Involved-Field-Radiotherapie
IGEV	Ifosfamid, Gemcitabin, Prednisolon, Vinorelbin
IgG4	humane Immunglobuline vom G4-Typ
IHC	Immunhistochemie/immunhistochemisch
irARs	Immune-related Adverse Reactions (immunvermittelte Nebenwirkungen)
IU	International Unit
i. v.	intravenös
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
KOF	Körperoberfläche
l	Liter
LDH	Laktatdehydrogenase
LK	Lymphknoten
m ²	Quadratmeter
MAH	Marketing Authorisation Holder (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen)
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MMR	Mismatch-Reparatur
MSI	Mikrosatelliten-Instabilität
MSI-H	Microsatellite Instability - High (hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität)
MwSt	Mehrwertsteuer
NCI	National Cancer Institut
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
NLPHL	Noduläres lymphozyten-prädominantes Hodgkin-Lymphom
OEPA	Vincristin [Oncovin], Etoposid, Prednison, Adriamycin

Abkürzung	Bedeutung
OPPA	Vincristin [Oncovin], Procarbazin, Prednison, Adriamycin
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PAES	Post-Authorisation Efficacy Study (Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung)
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Cell Death-Ligand 2
PSUR	Periodic Safety Update Report (regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht)
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RFS	Recurrence-free Survival (rezidivfreies Überleben)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
R/R	Rezidivierend oder refraktär
rrcHL	Relapsed or refractory classical Hodgkin Lymphoma (rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom)
RT	Radiotherapie
SDCT	Standarddosismotherapie
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
SZT	Stammzelltransplantation
Taxe-VK	Apothekenverkaufspreis
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
TPS	Tumor Proportion Score
ULN	Upper Limit of Normal (oberer Normwert)
VAS	Visuelle Analogskala
VOD	Veno-Occlusive Disease (Lebervenenverschlusskrankheit)
VZV	Varizella-Zoster-Virus
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

Abkürzung	Bedeutung
ZMV	Zytomegalievirus
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
β-HCG	Humanes Choriongonadotropin, Beta-Kette

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. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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.

KEYTRUDA® (Pembrolizumab) ist durch die Zulassung vom 9. März 2021 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 (1). Im Nachfolgenden wird diese Patientenpopulation als erwachsene und pädiatrische Patienten ab 3 Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom (rrcHL) nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, bzw. als erwachsene und pädiatrische Patienten mit rrcHL in der Kurzversion benannt.

Beim vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um eine Indikationserweiterung von Pembrolizumab. Vor der Indikationserweiterung war Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in der Indikation rrcHL bereits als „Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt,“ angezeigt (1). Dieses Anwendungsgebiet wurde mit Beschluss vom 17. November 2017 vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Verfahren mit der Vorgangsnummer 2017-06-01-D-288 bereits ohne Befristung bewertet (2). Der G-BA bestätigt im Rahmen der Beratungsanforderung 2020-B-068, dass dieses Anwendungsgebiet nicht Gegenstand des aktuellen Verfahrens ist (2). Das vorliegende Anwendungsgebiet A umfasst 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)

Gemäß der Festlegung des G-BA wird die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für diese Indikation wie folgt definiert (2):

- Für erwachsene Patienten mit rrcHL, die nicht für eine Hochdosischemotherapie (HDCT) mit auto-SZT geeignet sind: eine Therapie nach Maßgabe des Arztes
 - Brentuximab Vedotin
 - Vinblastin
 - Vinorelbin
 - Gemcitabin
 - Bendamustin
 - Lenalidomid
 - Etoposid

- Strahlentherapie
- Für pädiatrische Patienten mit rrcHL in späteren Therapielinien: eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Krankheitsstadiums, des Risikos, der Art und des Ansprechens auf die bisherige Therapie und der Toxizität der Therapie
 - Brentuximab Vedotin + Bendamustin
 - Anti-programmed cell death-1 (PD-1) monoklonale Antikörper (anti-PD-1-MABs)

Die MSD Sharp & Dohme GmbH (im Folgenden als MSD bezeichnet) folgt der Festlegung des G-BA hinsichtlich der zVT und wählt für erwachsene Patienten mit rrcHL nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, Brentuximab Vedotin als zVT.

Für 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, folgt MSD der Festlegung des G-BA hinsichtlich der zVT und wählt eine patientenindividuelle Therapie als zVT. Aus Sicht von MSD stellt auch Brentuximab Vedotin als Monotherapie in der patientenindividuellen Abwägung eine relevante Therapieoption für pädiatrische Patienten mit rrcHL in späteren Therapielinien dar.

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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 29. Mai 2020 fand ein Beratungsgespräch beim G-BA (Vorgangsnummer 2020-B-068) zur 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 (2).

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“ (1).

Aus Sicht von MSD hat die Präzisierung des Labels keinen Einfluss auf die Ergebnisse der G-BA Beratung, weil die ursprünglich abgefragte, breitere Indikationserweiterung die nun zugelassene Indikationserweiterung mit umfasst. Im Weiteren werden nur die für die aktuelle Fragestellung relevanten (vom neu zugelassenen Anwendungsgebiet umfassten) Patientenpopulationen dargelegt.

Folgende zVT wurde vom G-BA für Patienten, die vom vorliegenden Anwendungsgebiet abgedeckt sind, bestimmt (2):

- a) Erwachsene Patienten mit rrcHL, die nicht für eine HDCT mit auto-SZT geeignet sind
 - Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes
- b) Kinder mit rrcHL in späteren Therapielinien
 - Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Krankheitsstadiums, des Risikos, der Art und des Ansprechens auf die bisherige Therapie und der Toxizität der Therapie

Erwachsene Patienten

Die vom G-BA definierte Population von „a) erwachsene Patienten mit rrcHL, die nicht für eine HDCT mit auto-SZT geeignet sind“, umfasst sowohl erwachsene Patienten mit rrcHL nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, als auch erwachsene Patienten mit rrcHL nach Versagen einer auto-SZT. In beiden Therapiesituationen kommt eine auto-SZT nicht als Behandlungsoption in Betracht. Die vom G-BA bestimmte zVT gilt somit für beide Therapiesituationen.

Für erwachsene Patienten mit rrcHL, die nicht für eine HDCT mit auto-SZT geeignet sind, werden vom G-BA folgende Arzneimittel als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet: Brentuximab Vedotin, Vinblastin, Vinorelbin, Gemcitabin, Bendamustin, Lenalidomid, Etoposid sowie die Strahlentherapie. Eine Rezidiv-Chemotherapie kommt nur im ersten Rezidiv oder bei primär refraktären Patienten in Frage (3). Tritt bei erwachsenen Patienten mit rrcHL ein Progress oder ein erneutes Rezidiv auf, sind die Therapieoptionen sehr begrenzt. Für diese Therapielinie ist eine Chemotherapie zwar grundsätzlich zugelassen, allerdings weist eine weitere Salvagetherapie in dieser Behandlungssituation nur eine sehr schlechte Prognose auf (4, 5).

Brentuximab Vedotin ist für die Therapie des rrcHL bei Erwachsenen nach auto-SZT sowie nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt, zugelassen (6) und wird in dieser Therapiesituation als Standard angesehen. Den Empfehlungen in der aktuellen S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen

Patienten“ zufolge sollten Patienten mit Rezidiv oder Progress nach HDCT + auto-SZT mit Brentuximab Vedotin behandelt werden (7). Für rrcHL Patienten, die nicht für eine HDCT + auto-SZT geeignet sind, kann Brentuximab Vedotin laut Leitlinien bereits nach einer vorangegangenen Therapie eingesetzt werden (3, 7). MSD folgt der Festlegung des G-BA hinsichtlich der zVT und wählt für erwachsene Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet Brentuximab Vedotin als zVT.

Pädiatrische Patienten

Die vom G-BA festgelegte pädiatrische Population von Kindern mit rrcHL in späteren Therapielinien umfasst 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. Die vom G-BA bestimmte zVT ist somit für beide Therapiesituationen gültig. Vom G-BA werden für das vorliegende Anwendungsgebiet folgende Behandlungen als Komparatoren für zweckmäßig erachtet (2):

- Spätere Therapielinien: Brentuximab Vedotin + Bendamustin, anti-PD-1-MABs

Wie vom G-BA angemerkt wird, sind die in Therapieempfehlungen genannten Wirkstoffe für die Behandlung des rrcHL bei pädiatrischen Patienten nicht zugelassen. MSD stimmt der Ansicht des G-BA zu, dass die zuvor genannten Wirkstoffe dennoch als zVT herangezogen werden, da dies dem Stand des Wissens und der klinischen Praxis entspricht. Aus Sicht von MSD sollten die genannten Vergleichstherapien für pädiatrische Patienten in späteren Therapielinien um Brentuximab Vedotin als Monotherapie ergänzt werden.

Bei erwachsenen Patienten mit rrcHL nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien stellt Brentuximab Vedotin im vorliegenden Anwendungsgebiet die Standardtherapie dar. Da sich das Erkrankungsbild bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten aus medizinischer Sicht nicht unterscheidet, wird Brentuximab Vedotin zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen in diesem Anwendungsgebiet ebenfalls eingesetzt (8-12). Studiendaten belegen die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Brentuximab Vedotin bei pädiatrischen Patienten mit rrcHL, die nicht für eine auto-SZT infrage kommen oder sich bereits in späteren Therapielinien befinden (8, 10, 12). Auch die Kombination von Brentuximab Vedotin und Bendamustin hat sich in der Rezidivtherapie bei pädiatrischen Patienten als wirksam erwiesen (11). Daten, die einen Vorteil der Kombination aus Brentuximab Vedotin und Bendamustin gegenüber einer Brentuximab-Vedotin-Monotherapie bei pädiatrischen Patienten belegen, liegen jedoch nicht vor. Aus Sicht von MSD kann Brentuximab Vedotin als Monotherapie daher in der patientenindividuellen Abwägung eine relevante Therapieoption für Kinder und Jugendliche mit rrcHL in späteren Therapielinien sein. In der Gesamtschau liegt keine Evidenz vor, die den Nutzen einer Therapie mit anti-PD-1-MABs bzw. Brentuximab-Vedotin + Bendamustin im Vergleich zu einer Brentuximab-Vedotin-Monotherapie bei pädiatrischen Patienten belegt (siehe auch Abschnitt 3.2.2).

MSD folgt der Festlegung des G-BA hinsichtlich der zVT und wählt für pädiatrische Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine patientenindividuelle Therapie als zVT.

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 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

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 der Fachinformation von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) (1), der Fachinformation von Brentuximab Vedotin (6), der finalen Niederschrift zum G-BA-Beratungsgespräch am 29. Mai 2020 (2) sowie der deutschen S3-Leitlinie (7), der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (3), der Leitlinie der EuroNet Pediatric Hodgkin Lymphoma Group (13), Sekundärliteratur und dort zitierten Quellen.

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. Merck Sharp & Dohme B. V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-068. Stand: 29. Mai 2020.
3. 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: Januar 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/hodgkin-lymphom/@@view/html/index.html>. [Zugriff am: 21.01.2021]
4. Bonthapally V, Wu E, Macalalad A, Yang H, Shonukan O, Liu Y, et al. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma post-autologous transplant: meta-

- analysis versus historical data. *Current medical research and opinion*. 2015;31(5):993-1001.
5. Bonthapally V, Yang H, Ayyagari R, Tan RD, Cai S, Wu E, et al. Brentuximab vedotin compared with other therapies in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma post autologous stem cell transplant: median overall survival meta-analysis. *Current medical research and opinion*. 2015;31(7):1377-89.
 6. Takeda Pharma AS. Fachinformation Brentuximab Vedotin ADCETRIS® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: September 2020.
 7. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutsche Krebshilfe e.V. (DKH). Leitlinienprogramm Onkologie: Hodgkin Lymphom – S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten“, Version 3.0. Stand: Oktober 2020. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Hodgkin/Version_3/LL_Hodgkin_Lymphom_Langversion_3.0.pdf. [Zugriff am: 21.01.2021]
 8. Locatelli F, Mauz-Koerholz C, Neville K, Llorc A, Beishuizen A, Daw S, et al. Brentuximab vedotin for paediatric relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma and anaplastic large-cell lymphoma: a multicentre, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Haematol*. 2018;5(10):e450-e61.
 9. Mauz-Körholz C, Metzger ML, Kelly KM, Schwartz CL, Castellanos ME, Dieckmann K, et al. Pediatric Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2015;33(27):2975-85.
 10. Kozlov AV, Kazantzev IV, Iukhta TV, Tolkunova PS, Gevorgian AG, Lepik KV, et al. Brentuximab vedotin in the treatment of children and adolescents with refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Pediatric hematology/oncology and immunopathology*. 2019;18(2):83-91.
 11. McMillan A, O'Neill AT, Humphries P, Lambert J, Menezes L, Shah R, et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine in relapsed and refractory classical Hodgkin lymphoma in children, adolescents and young adults: a single centre experience. *Klin Padiatr*. 2020;232(02):S-V-06.
 12. Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(18):2183-9.
 13. Daw S, Hasenclever D, Mascarin M, Fernandez-Teijeiro A, Balwierz W, Beishuizen A, et al. Risk and Response Adapted Treatment Guidelines for Managing First Relapsed and Refractory Classical Hodgkin Lymphoma in Children and Young People. Recommendations from the EuroNet Pediatric Hodgkin Lymphoma Group. *Hemasphere*. 2020;4(1):e329.

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.

Die Nutzenbewertung von Pembrolizumab erfolgt für pädiatrische Patienten mit rrcHL anhand eines Evidenztransfers, der es gemäß Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 der Europäischen Union (EU) über Kinderarzneimittel und in Anlehnung an das „Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics“ der EMA (1) erlaubt, Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche zu übertragen. Die EMA zieht in ihrer Bewertung primär den im Rahmen der Zulassung vorgelegten Evidenztransfer heran (2). Für diesen Evidenztransfer wird eine angemessene Vergleichbarkeit des Erkrankungsbilds zwischen Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen vorausgesetzt, welche im folgenden Abschnitt dargestellt wird.

Grundlagen Hodgkin-Lymphom (HL)

Das HL ist eine maligne Erkrankung der Lymphknoten und des lymphatischen Systems, das sich überwiegend von B-Lymphozyten ableiten lässt (3). Es gehört somit zu den bösartigen Neubildungen des lymphatischen, blutbildenden Systems und verwandten Gewebes. Am häufigsten sind die Lymphknoten betroffen, aber auch andere Organe wie Leber, Knochenmark, Lunge oder Milz können, vor allem in fortgeschrittenen Krankheitsstadien, befallen sein. Unbehandelt verläuft das HL tödlich (4). Die Ausbreitung des HL erfolgt sowohl lymphogen als auch hämatogen oder übergangslos in extralymphatische Organe (3). Frühere Bezeichnungen für das HL lauten Morbus Hodgkin, sowie Lymphogranulomatose. Die Kodierung gemäß der aktuellen Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10) lautet: C81 „Hodgkin-Lymphom [Lymphogranulomatose]“ (5). Das klassische HL (classical Hodgkin Lymphoma, cHL) macht mit 95 % den größten Teil aller HL aus (3, 6-8).

Charakteristisch für das HL ist das Auftreten vor allem in zwei Altersgruppen: bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen und bei Erwachsenen im späteren Lebensalter (3, 9-11). Hinsichtlich des Erkrankungsbildes gibt es zwischen pädiatrischen Patienten und Erwachsenen keine wesentlichen Unterschiede. Im Folgenden werden pädiatrische und erwachsene Patienten, sofern nicht anders angegeben, daher gemeinsam betrachtet.

Ursachen/Ätiologie/Pathogenese

Für die Entstehung eines HL sind sowohl für erwachsene als auch für pädiatrische Patienten nur wenige Risikofaktoren bekannt (3, 6, 9, 11). 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 Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)-Infektion oder nach einer Organtransplantation ein höheres Risiko, an einem HL zu erkranken (6). 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 (11).

Häufigkeit/Krankheitsverlauf/Prognose

Das HL gehört zu den fünf meist diagnostizierten Krebserkrankungen zwischen dem 10. und dem 35. Lebensjahr (11). Im jungen Erwachsenenalter zählt das HL zu den häufigsten malignen Erkrankungen. Hodgkin-Lymphome sind mit ca. 6 % der malignen Tumoren bei Kindern und Jugendlichen etwa genauso häufig vertreten wie Non-Hodgkin-Lymphome (12). Analog zum Erkrankungsbild bei Erwachsenen liegt auch im Kindes- und Jugendalter eine männliche Prädisposition von ca. 1,5:1 vor (12).

Das HL kann in allen Altersstufen auftreten, jedoch selten vor dem dritten Lebensjahr (9). Der erste Erkrankungsgipfel liegt zwischen 20 und 24 Jahren, und der zweite Erkrankungsgipfel tritt ab dem 75. Lebensalter auf (11). Über alle Altersgruppen betrachtet liegt das mittlere Erkrankungsalter beim männlichen Geschlecht bei etwa 46 Jahren, beim weiblichen Geschlecht bei etwa 43 Jahren (11).

Insgesamt erkrankten in Deutschland im Jahr 2016 in etwa 2490 Erwachsene, Jugendliche und Kinder, hiervon 1.430 männliche und 1.060 weibliche Personen an einem HL. Für das Jahr 2020 wurde die Zahl der Neuerkrankungen vom Robert Koch-Institut (RKI) auf 2.600 geschätzt, hiervon ca. 1.500 männliche und ca. 1.100 weibliche Personen (11). Seit Mitte der 2000er Jahre ist insgesamt ein leichter Anstieg in den Erkrankungsraten erkennbar, die geschätzte jährliche Neuerkrankungsrate für 2020 ist aber mit ca. 3,7 und ca. 2,7 pro 100.000 Personen beim männlichen und beim weiblichen Geschlecht vergleichsweise niedrig (9, 11). Bei Kindern und Jugendlichen getrennt betrachtet ist ebenfalls ein Anstieg der Inzidenz von HL erkennbar (12). In Deutschland erkranken, mit einer Inzidenz von 0,6 pro 100.000 Personen pro Jahr, ca. 150 Kinder und Jugendliche bis zum 18. Lebensjahr an einem HL (9).

Aufgrund moderner Therapien, Früherkennung und besserer Versorgung versterben immer weniger Menschen am HL und die relative 5-Jahres-Überlebensrate für das HL beträgt bei männlichen Patienten 84 % und bei weiblichen Patienten 86 % (11). Nach der Ann-Arbor-Klassifikation (siehe auch Tabelle 3-3) liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit HL im Stadium I bei 96,7 %, im Stadium II bei 97,6 %, im Stadium III bei 87,3 % und im Stadium IV bei 83,6 % (13) (siehe Abbildung 3-1).

Trotz der positiven Entwicklungen und Heilungschancen stellen die eingeschränkten Therapiemöglichkeiten bei Patienten mit HL mit einem Rezidiv oder refraktärer Erkrankung

insbesondere bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen, aber auch im späteren Lebensalter weiterhin ein großes Problem dar.

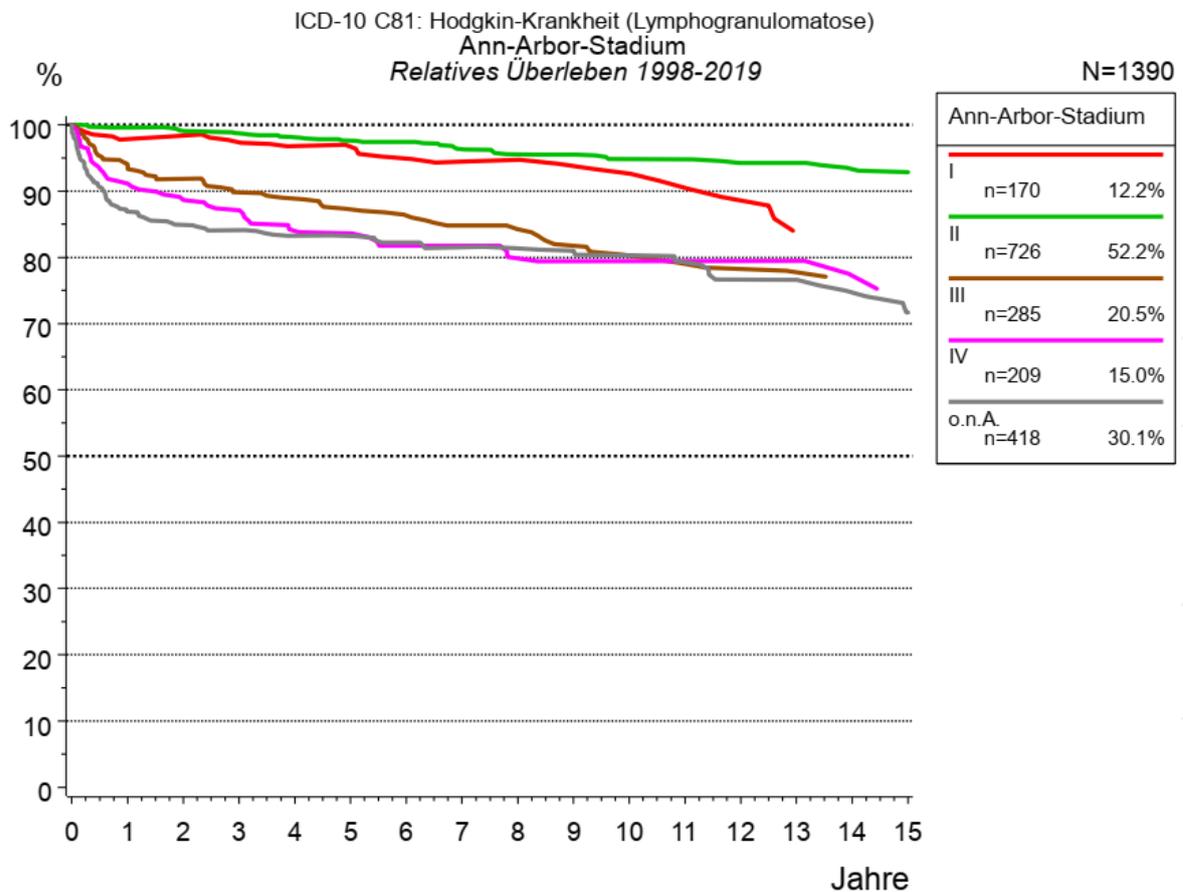


Abbildung 3-1: Relatives Überleben für Patienten mit HL nach Ann-Arbor-Stadium

1.390 von 1.808 Patienten aus den Diagnosejahrgängen 1998 bis 2019 besitzen Angaben zu diesem Merkmal.

Die graue Linie repräsentiert 418 Patienten ohne auswertbare Angaben zum Merkmal Ann-Arbor-Stadium (23,1 % von 1.808 Patienten, die übrigen Prozentangaben beziehen sich auf n = 1.390).

Quelle: (13). Relatives Überleben für Patienten mit HL nach Ann-Arbor-Stadium

Diagnostik

Zur Diagnostik des HL bei Erwachsenen und Kindern gehört neben Anamnese und körperlicher Untersuchung auch die Entnahme eines repräsentativen und möglichst kompletten Lymphknotens. Die Lymphknotenbiopsie wird zur Diagnose und histologischen Klassifikation genutzt, wobei möglichst ein ganzer Lymphknoten zu untersuchen ist und ein zweiter Referenzpathologe hinzugezogen werden sollte (3, 6, 9). Bei Verdacht auf ein malignes Lymphom ist zudem die Frage nach dem Vorliegen einer B-Symptomatik von großer Bedeutung.

Zu den bildgebenden Verfahren gehören Computertomografie (CT), Sonografie (Ultraschall Diagnostik), Röntgen des Brustkorbs sowie Positronen-Emissions-Tomografie

(PET) (siehe Tabelle 3-1). In Abhängigkeit vom Behandlungskonzept kann die PET bei der initialen Stadieneinteilung, während der Chemotherapie zum Therapiemonitoring, nach Abschluss der Chemotherapie zur Therapiekontrolle oder bei begründetem Verdacht auf ein Rezidiv eingesetzt werden. Hierbei wird die PET-Diagnostik sowohl beim initialen Staging als auch zur Entscheidung über die Bestrahlung nach Abschluss einer Chemotherapie (Größe des Resttumors > 2,5cm) seitens der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) regelhaft erstattet. Klinische Studien haben zudem den prognostischen Wert der PET im Therapiemonitoring und in der Therapiekontrolle gezeigt. Die routinemäßige Durchführung einer PET/CT im Rahmen des initialen Stagings wird empfohlen (6, 14). Die Knochenmark-Stanze/-Biopsie wird zur Prüfung herangezogen, um festzustellen, ob ein Befall durch das HL und somit ein Stadium IV vorliegt. Wenn sich in der PET/CT kein Hinweis auf einen Knochenmarkbefall ergibt, soll auf eine Knochenmarkbiopsie verzichtet werden (6).

Tabelle 3-1: Untersuchungen zur Stadienerhebung (Staging)

Untersuchung	Anmerkungen
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) • PET-CT (wenn verfügbar)
Knochenmarkpunktion	<ul style="list-style-type: none"> • Aspirat (Zytologie) • Biopsie (Histologie)
ALT: Alanin-Aminotransferase; AP: Alkalische Phosphatase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit; CT: Computertomografie; Gamma-GT: Gamma-Glutamyl-Transferase; KG: Körpergewicht; LDH: Laktatdehydrogenase Quelle: nach (3)	

In der aktuell gültigen S3-Leitlinie aus dem Jahr 2020 werden zudem Laboruntersuchungen genannt. Diese umfassen Tests auf Hepatitis B und Hepatitis C, einen Antikörpersuchtest auf HIV 1/2, sowie bei allen Frauen einen Test auf Humanes Choriongonadotropin, Beta-Kette (β -HCG) (6). In der Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) aus dem Jahr 2018 werden für Kinder zusätzlich Tests auf Toxoplasmose, EBV,

Zytomegalievirus (ZMV), Herpes-simplex-Virus (HSV), Varizella-Zoster-Virus (VZV) und Hepatitis A empfohlen (9). Außerdem enthält die GPOH-Leitlinie die Empfehlung, bei pädiatrischen Patienten eine Sonografie aller peripher zugänglichen Lymphknotenregionen, des oberen, vorderen Mediastinums und des Abdomens durchzuführen (9).

Klassifikation

Histologisch wird das HL bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten in das noduläre lymphozyten-prädominante HL (NLPHL), welches 5 % aller HL ausmacht, und das cHL welches bei 95 % aller HL auftritt (siehe Tabelle 3-2), unterteilt. Charakteristisch für das cHL ist das Auftreten von malignen, einkernigen Hodgkin-Zellen und mehrkernigen Reed-Sternberg-Zellen (HRS-Zellen), die typischerweise die Antigene Cluster of Differentiation (CD)30 und CD15 exprimieren (3). Das cHL wird histologisch in die vier Subtypen nodulär-sklerosierendes HL, Mischtyp sowie das lymphozytenreiche bzw. lymphozytenarme HL unterteilt. Diese histologische Sub-Klassifikation hat jedoch keine therapeutischen Konsequenzen (3, 6).

Tabelle 3-2: Histologische Klassifikation des HL 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: nach (6)		

Neben den beschriebenen charakteristischen Antigenen für das cHL wurde auch eine hohe Programmed Cell Death-Ligand 1/ Programmed Cell Death-Ligand 2 (PD-L1/PD-L2)-Expression auf HRS-Zellen, also den Lymphomzellen, nachgewiesen (15) und als Tumor Proportion Score (TPS, in %) angegeben. Der PD-1/PD-L1-Signalweg stellt somit einen geeigneten Angriffspunkt für monoklonale Antikörper beim cHL dar. In der Untersuchung von Roemer et al. konnten bei 97 % der Patienten mit cHL Alterationen in den PD-L1- und PD-L2-Genorten nachgewiesen werden (15). Eine Patientenselektion durch immunhistochemische PD-L1-Testung bzw. durch Testung auf eine Chromosom 9p24-Alteration ist beim cHL aufgrund der Regelmäßigkeit dieser Alteration nicht angezeigt.

Stadieneinteilung

Die für die Therapiewahl bei unbehandelten Patienten (Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen) 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) (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.

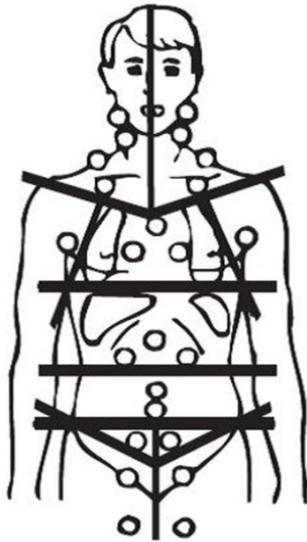


Abbildung 3-2: Darstellung der Lymphknotenareale

Quelle: (3)

Tabelle 3-3: Stadieneinteilung des HL 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: nach (3, 6)	

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 (3, 9).

Klinische Symptome

Die klinischen Symptome sind bei erwachsenen und pädiatrischen HL-Patienten ähnlich. Initiale Symptome beim HL sind in 70-90 % der Fälle nicht schmerzempfindliche, prall elastische Lymphknotenschwellungen (in Modul 4 A „große Lymphknotenpakete (Bulk)“ genannt) (3, 6, 9). Die Lymphknoten sind miteinander verwachsen und bilden Konglomerate, die die Nachbarstrukturen in ihrer Funktion beeinträchtigen können. Lymphknoten < 1 cm gelten in der Regel als unauffällig, während Lymphknoten mit einer Größe zwischen 1 und 2 cm bei PET-Positivität sowie Lymphknoten > 2 cm unabhängig vom PET-Ergebnis als vermutlich befallen eingestuft werden (9). Alle ungeklärten Lymphknotenschwellungen sollten durch Biopsie und histologische Untersuchung abgeklärt werden, wenn sie länger als vier Wochen persistieren oder Progression zeigen. Die Lokalisation der betroffenen Lymphknoten ist zu berücksichtigen. In den meisten Fällen (70 %) sind die Lymphknoten der Halsregion betroffen, seltener im Bereich der Achselhöhle (30 %) oder dem Leistenbereich (10 %) (6). Bei ca. 30-40 % der Patienten treten sogenannte B-Symptome auf. Diese sind für die Stadieneinteilung und insbesondere auch im Falle eines Rezidivs relevant (siehe Tabelle 3-3). Das Auftreten einer B-Symptomatik wird beim HL als prognostisch ungünstig gewertet (16). Die B-Symptomatik beim HL ist definiert als (i) Fieber über 38° C, (ii) Nachtschweiß (so ausgeprägt, dass nachts mehrfach ein Wechseln der Wäsche erforderlich sein kann) und (iii) ungewollter Gewichtsverlust von mehr als 10 % des Körpergewichts (KG) innerhalb von sechs Monaten (3, 6). Die B-Symptomatik belastet den Patienten spürbar und ist daher synonym für das Krankheitserleben des Patienten.

Überdies kann es zu unspezifischen Allgemeinerscheinungen wie Leistungsminderung, generalisiertem Juckreiz oder Lymphknotenschmerz nach Alkoholgenuss kommen (6). Dieser so genannte „Alkoholschmerz“ wird als charakteristisch beschrieben, jedoch nur selten beobachtet (in ca. 5 % der Fälle) (17). Kommt es zu einem ausgedehnten Lymphknotenbefall oder zu einer Organbeteiligung des HL, können auch weitere Symptome auftreten, u. a. ständiger Reizhusten oder Dyspnoe, Hepatosplenomegalie, Gallen- oder Harnstau, Veränderungen des Blutbildes, neurologische oder endokrine Störungen, sowie Skelettschmerzen (siehe auch Tabelle 3-4) (3, 6, 9).

Tabelle 3-4: Beschwerden bei Patienten mit HL

Art bzw. Ursache der Symptome	Symptom	Erfassung
B-Symptome	• Gewichtsverlust	Klinisch
	• Fieber	Klinisch
	• Nachtschweiß	Klinisch
Bedingt durch ausgedehnten Lymphknotenbefall oder Organbeteiligung	• Skelettschmerzen	Patientenberichtet ^a und klinisch
	• Reizhusten oder Dyspnoe	Patientenberichtet ^a und klinisch
	• Hepatosplenomegalie	Klinisch
	• Gallen- oder Harnstau	Klinisch
	• Veränderungen des Blutbildes	Klinisch
	• neurologische oder endokrine Störungen	Klinisch
Allgemein	• Leistungsminderung	Patientenberichtet ^a und klinisch
	• generalisierter Juckreiz	Klinisch
	• „Alkoholschmerz“	Klinisch
	• Gesundheitszustand	Patientenberichtet ^{a,b} und klinisch
	• Psychosoziale und Verhaltensaspekte	Patientenberichtet ^a
a: EORTC QLQ-C30 b: EQ-VAS EORTC QLQ-C30: Kernfragebogen der European Organization for Research and Treatment of Cancer zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; EQ-VAS: Visuelle Analogskala der EuroQoL Group zum Gesundheitszustand Quelle: nach (3, 6, 9, 18, 19)		

Prognostische Faktoren (Risikogruppen gemäß GHSG)

Eine Zusammenfassung in Gruppen nach Lymphomausbreitung und Risikofaktoren wird von allen internationalen Studiengruppen durchgeführt. Die europäischen Studiengruppen (Deutsche Hodgkin Studiengruppe [German Hodgkin Study Group, GHSG], European Organisation for Research and Treatment of Cancer [EORTC], Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte [GELA], Fondazione Italiana Linfomi [FIL]) haben sich in ihrer Risikostratifizierung jedoch in den letzten Jahren deutlich angenähert, so dass hier mittlerweile nur noch geringe Unterschiede bestehen. In der Praxis hat sich die Einteilung der GHSG bewährt (siehe Abbildung 3-3).

		Stadium (Ann Arbor)			
		IA, IB, IIA	IIB	IIIA	IIIB, IVA, IVB
Risikofaktoren	keine	frühe Stadien		fortgeschrittene Stadien	
	≥3 befallene LK-Areale	intermediäre Stadien			
	hohe BSG				
	großer Mediastinaltumor				
	extranodaler Befall				

Abbildung 3-3: Risikogruppen – Einteilung der GHSG

BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit; GHSG: German Hodgkin Study Group LK: Lymphknoten

Quelle: Modifiziert nach (3)

Risikofaktoren gemäß GHSG sind ein Befall von drei oder mehr Lymphknotenarealen (siehe Abbildung 3-2), eine hohe Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) in der ersten Stunde von ≥ 50 mm (ohne B-Symptome) bzw. ≥ 30 mm (mit B-Symptomen), ein großer Mediastinaltumor ($\geq 1/3$ des maximalen Thoraxquerdurchmessers in der konventionellen Röntgenaufnahme des Thorax) und ein Extranodalbefall (siehe Abbildung 3-2) (3).

Bei pädiatrischen Patienten wird zur Risikostratifizierung ebenfalls das Krankheitsstadium berücksichtigt (lokalisiert vs. intermediär vs. fortgeschritten) (9). Zudem werden in den aktuellen Therapieoptimierungsstudien eine erhöhte BSG und ein Mediastinaltumor > 200 ml als neue Risikofaktoren betrachtet (6, 9).

Erkrankungsbild bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten ist vergleichbar

Die EMA zieht in ihrer Bewertung primär den im Rahmen der Zulassung vorgelegten Evidenztransfer heran (2). Auch die Nutzenbewertung von Pembrolizumab für pädiatrische Patienten mit rrHL erfolgt anhand eines Evidenztransfers, der es gemäß EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das „Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics“ der EMA (1) erlaubt, Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche zu übertragen (siehe auch Modul 4 A des vorliegenden Dossiers). Für diesen Evidenztransfer wird eine angemessene Vergleichbarkeit des Erkrankungsbilds zwischen Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen vorausgesetzt. Wie beschrieben, unterscheidet sich das Erkrankungsbild bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit rrHL im Wesentlichen nicht. Dies wurde in den vorangegangenen Abschnitten ausführlich dargestellt und die

Vergleichbarkeit des Erkrankungsbilds des rrcHL bei Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren somit belegt.

Zielpopulation

Die Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) umfasst Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren und Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom, nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt (20).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, 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 die Angabe von Quellen.

Etwa 80 % aller erwachsenen Patienten, in frühen Stadien sogar bis zu 90 %, können durch geeignete Therapieverfahren im Rahmen der Erstlinientherapie geheilt werden (11, 13, 21-29). Der Anteil an Patienten mit Langzeitremission nach der Erstlinientherapie ist bei pädiatrischen Patienten und erwachsenen Patienten vergleichbar (30-32).

Obwohl aufgrund der verbesserten und Stadien-angepassten Therapieoptionen die Prognose beim cHL im Allgemeinen gut ist, ist insbesondere der therapeutische Bedarf bei Patienten im zweiten Rezidiv sehr hoch. Die Therapieoptionen nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, sind äußerst begrenzt. In dieser Therapiesituation wird Brentuximab Vedotin bisher als Therapiestandard eingesetzt (6, 33).

In der kürzlich veröffentlichten, aktualisierten Version der DGHO Onkopedia Leitlinien zum HL wird Pembrolizumab auf Basis der bisher veröffentlichten Ergebnisse der Zulassungsstudie KEYNOTE 204 aufgrund der überzeugend besseren Ergebnisse im Vergleich zu Brentuximab Vedotin bereits als neuer Standard für dieses Anwendungsgebiet beschrieben (34).

Erstlinientherapie

Erwachsene Patienten

In der Erstlinientherapie wird bei erwachsenen Patienten gemäß nationalen und internationalen Leitlinien je nach Krankheitsstadium zumeist eine Chemotherapie durchgeführt, ggfs. kombiniert mit einer Strahlentherapie (3, 6, 10, 25) (Abbildung 3-4). Das cHL reagiert sehr

sensitiv auf die Erstlinientherapie, daher erfolgt die Primärtherapie mit kurativem Ansatz (6). Dabei wird die Therapie an das jeweilige Krankheitsstadium angepasst.

Erstlinientherapie	Chemotherapie: <ul style="list-style-type: none"> • ABVD-Regime oder • BEACOPP-Regime ± <ul style="list-style-type: none"> • Strahlentherapie (bis zu 50%) • Brentuximab Vedotin 	
Refraktär / Rezidiv nach Erstlinientherapie	Für auto-SZT geeignet: (Re-) Induktion = Salvage + Hochdosischemotherapie (HDCT) + Autologer Stammzelltransplantation (auto-SZT) (bei Ansprechen) + (I) Konsolidierende Strahlentherapie ODER (II) Konsolidierende Chemo ODER (III) Konsolidierende Brentuximab Vedotin Gabe ODER (IV) „nur“ Nachsorge	Nicht für auto-SZT geeignet: Therapie nach Maßgabe des Arztes: <ul style="list-style-type: none"> • Brentuximab Vedotin • Chemotherapie (Vinblastin, Vinorelbin, Gemcitabin, Bendamustin, Lenalidomid, Etoposid) ± • Strahlentherapie
Drittlinientherapie	Brentuximab Vedotin	
Viertlinientherapie	Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Vortherapien: <ul style="list-style-type: none"> • HDCT + Auto-SZT / Allo-SZT • Chemotherapie, Strahlentherapie, Pembrolizumab, Nivolumab, Best supportive care 	

Abbildung 3-4: Aktueller Therapiealgorithmus bei Erwachsenen

ABVD: Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; BEACOPP: Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin (Oncovin), Procarbazine, Prednison; HDCT: Hochdosischemotherapie; SZT: Stammzelltransplantation
Quelle: Modifiziert nach (3, 6, 10, 33)

Zu den empfohlenen Erstlinientherapien gehören abhängig vom Erkrankungsstadium das ABVD-Regime (Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazine) und das BEACOPP-Regime (Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin [Oncovin], Procarbazine, Prednison) gegebenenfalls in Kombination mit Strahlentherapie. Zudem ist das Antikörper-Konjugat Brentuximab Vedotin seit Mai 2020 auch bei erwachsenen Patienten mit nicht vortherapiertem CD30+-HL im Stadium IV in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazine (AVD) zugelassen (33).

Pädiatrische Patienten

Die Erkrankung verläuft bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten vergleichbar. Bei nicht vortherapierten Kindern und Jugendlichen ist ebenfalls eine Chemotherapie der Therapiestandard. Im Unterschied zu erwachsenen Patienten erfolgt die Behandlung von pädiatrischen Patienten mit cHL regelhaft im Rahmen von prospektiven Therapieoptimierungsstudien nach einem in Deutschland und weiten Teilen Europas einheitlichen Studienprotokoll (9, 35).

Mit standarddosierten Primärtherapien wie OPPA (Vincristin [Oncovin], Procarbazine, Prednison und Adriamycin), OEPA (Etoposid anstelle von Procarbazine), COPP

(Cyclophosphamid, Vincristin [Oncovin], Procarbazin und Prednison) oder COPDAC (Dacarbazin anstelle Procarbazin), sofern notwendig gefolgt von einer Strahlentherapie, können hohe Heilungsraten erzielt werden (9, 30, 36). Bei Patienten mit einem frühen Therapieansprechen wird auf eine Strahlentherapie verzichtet (9).

In der aktuell laufenden Therapiestudie EuroNet-PHL-C2 werden pädiatrische Patienten mit neudiagnostiziertem cHL im intermediären und fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung entweder mit COPDAC oder DECOPDAC (COPDAC plus Doxorubicin und Etoposid) behandelt (9, 35, 37). Ziel der Studie ist es, den Einsatz der Strahlentherapie weiter zu reduzieren. Pädiatrische Patienten, die nicht in der EuroNet-PHL-C2 aufgenommen werden können oder möchten, werden in das Register der Hodgkin Studiengruppe der GPOH (GPOH-HD) aufgenommen und entsprechend der Standardtherapie aus der EuroNet-PHL-C1-Studie mit OEPA oder COPDAC behandelt (37, 38).

Therapie im ersten Rezidiv oder primär refraktäre Patienten

Erwachsene Patienten

Erwachsene Patienten, die nicht auf die Erstlinientherapie ansprechen, sind entweder primär refraktär oder rezidivieren nach Remission (26). Diese 10-20 % der Patienten haben eine weitaus schlechtere Prognose für ein Ansprechen auf weitere Therapien. Nach wie vor fehlen für diese Patienten mit rrcHL effektive Therapieoptionen mit einer hohen Ansprechrate. So erreicht nur etwa die Hälfte aller Patienten mit rrcHL nach einer Rezidivtherapie eine Langzeitremission (39).

Die Therapie in dieser Situation basiert auf dem Krankheitsstadium und dem allgemeinen Zustand des Patienten, sowie auf dem Zeitpunkt des Rezidivs im Rahmen der Erstlinientherapie und umfasst bei den meisten Patienten eine Reinduktionstherapie (auch Induktionstherapie oder Salvagetherapie genannt) (3), bei Ansprechen unmittelbar gefolgt von einer HDCT + auto-SZT (3, 6, 10, 25) (Abbildung 3-4). Patienten mit Progress nach der Reinduktionstherapie können vor der HDCT eine alternative Salvagetherapie mit nicht kreuzresistenten Substanzen erhalten (6). Alternativ kann eine Therapie mit Brentuximab Vedotin gegeben werden. Etwa die Hälfte der erwachsenen Patienten erreicht mit einer HDCT + auto-SZT eine langfristige Remission (26, 40, 41).

Patienten, die nicht für eine HDCT gefolgt von einer auto-SZT infrage kommen, sollten eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin, eine konventionelle Chemotherapie oder eine Strahlentherapie erhalten (3, 6). Der Einsatz von Brentuximab Vedotin erfolgt in dieser Therapiesituation off-label, den Leitlinien entsprechend wird Brentuximab Vedotin jedoch bei Verfügbarkeit im Rezidiv bei transplantationsnaiven Patienten, die nicht für eine auto-SZT geeignet sind, ebenso empfohlen (3, 6, 33).

Pädiatrische Patienten

Analog zu den Erwachsenen sind auch etwa 10-20 % der pädiatrischen Patienten mit cHL primär refraktär oder entwickeln ein Rezidiv nach der Erstlinientherapie. Die Evidenzlage zur Rezidivtherapie ist jedoch nicht besonders stark, daher werden auch keine genauen Empfehlungen zur optimalen Salvagetherapie oder dem Vergleich HDCT + auto-SZT und Standarddosischemotherapie (SDCT) ausgesprochen (30). Gemäß den Empfehlungen der EuroNet Pediatric Hodgkin Lymphoma Group soll in Abhängigkeit von den drei Prognosefaktoren „Zeitpunkt des Rezidivs“, „Art der Erstlinientherapie“ und „Krankheitsstadium zum Zeitpunkt des Rezidivs“ eine patientenindividuelle Therapieentscheidung getroffen werden (siehe Abbildung 3-5) (30). Als kurative Behandlungsoptionen kommen eine Salvagetherapie (insbesondere Ifosfamid, Gemcitabin, Prednisolon, Vinorelbin [IGEV]) entweder gefolgt von einer Strahlentherapie oder gefolgt von HDCT (insbesondere BCNU, Etoposid, Ara-C, Melphalan [BEAM]) mit auto-SZT +/- Konsolidierungstherapie mit Brentuximab Vedotin oder mit allogener Stammzelltransplantation (allo-SZT) in Betracht. Bei pädiatrischen Patienten, die nicht für eine HDCT mit auto-SZT geeignet sind oder bei denen eine HDCT mit auto-SZT nicht gewünscht wird, sind die Therapiemöglichkeiten limitiert. Bislang gibt es für pädiatrische Patienten keine in dieser Therapiesituation zugelassenen medikamentösen Therapien. Die Behandlungsmöglichkeiten beschränken sich im Wesentlichen auf die Optionen, die auch in späteren Therapielinien zum Einsatz kommen (d. h. Brentuximab Vedotin, Brentuximab Vedotin + Bendamustin, anti-PD-1-MABs).

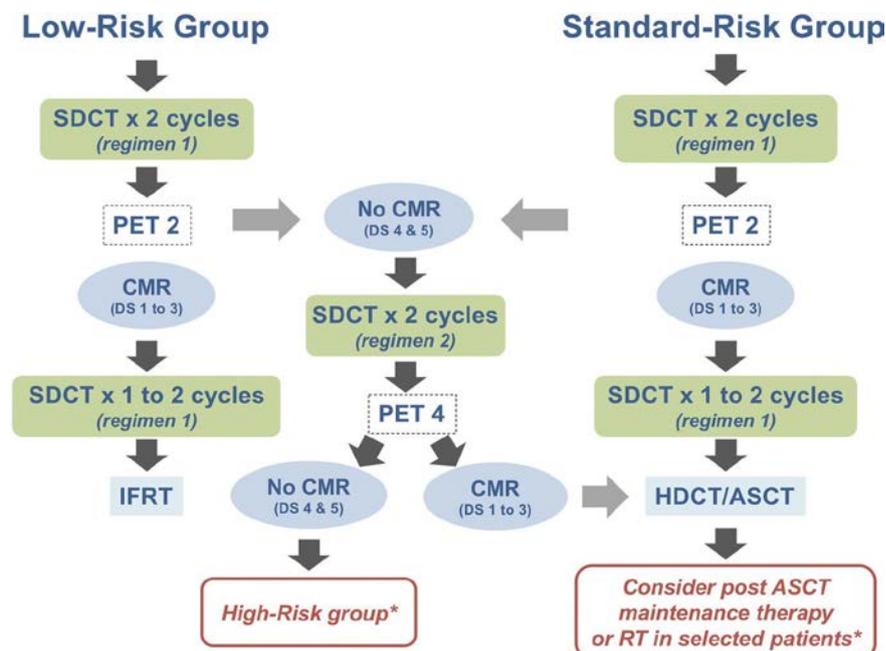


Abbildung 3-5: Therapiealgorithmus bei Kindern und Jugendlichen

ASCT: autologe Stammzelltransplantation; CMR: complete metabolic remission (vollständige metabolische Remission); DS: Deauville Score; IFRT: Involved-Field-Radiotherapie; PET: Positronen-Emissions-Tomografie; RT: Radiotherapie; SDCT: Standarddosischemotherapie

Quelle: (30)

Therapie im zweiten Rezidiv

Erwachsene Patienten

Bei rund der Hälfte der erwachsenen Patienten mit rrcHL kommt es nach der Behandlung des ersten Rezidivs zu einem Progress oder einem erneuten Rezidiv (vergleiche hierzu auch Abschnitt 3.2.4) (39). Die Therapieoptionen sind nach Versagen einer auto-SZT oder nach zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht infrage kommt, sehr begrenzt. 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 (42, 43). Bei der Behandlung mit Brentuximab Vedotin zeigte sich dagegen eine komplette Remission zwischen 0 und 38,5 % (42) und ein medianes Gesamtüberleben von 40,5 Monaten (43). Patienten mit einem Rezidiv oder Progress nach HDCT + auto-SZT sollten demnach den Leitlinienempfehlungen entsprechend mit Brentuximab Vedotin behandelt werden (3, 6). Brentuximab Vedotin stellt in dieser Therapiesituation die Standardtherapie dar. Das Antikörper-Konjugat ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rrcHL nach auto-SZT bzw. nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT oder Polychemotherapie nicht infrage kommen (33). Wie klinische Studiendaten belegen, kann bei Patienten im Rezidiv nach HDCT + auto-SZT mit Brentuximab Vedotin mittelfristig eine Gesamtansprechrates von 75 % und in 34 % der Fälle eine komplette Remission erreicht werden (44). Die Rate für das Gesamtüberleben nach fünf Jahren wird auf 41 % geschätzt (45). Zu den Nebenwirkungen von Brentuximab Vedotin gehören beispielsweise Infektionen, Neutropenie, Anaemie sowie periphere sensorische oder motorische Neuropathie, welche mit schwerwiegenden und zum Teil anhaltenden Einschränkungen für die Patienten einhergehen können (33).

Pädiatrische Patienten

Wie bei erwachsenen Patienten tritt auch bei einem Teil der pädiatrischen Patienten nach der Behandlung des ersten Rezidivs ein Progress oder ein erneutes Rezidiv auf. So wurde bei bis zu 50 % der pädiatrischen Patienten mit rrcHL von einem Versagen der auto-SZT berichtet (46) (vergleiche hierzu auch Abschnitt 3.2.4). Diese Patienten haben eine schlechte Prognose und stark limitierte Therapieoptionen. Bislang sind keine medikamentösen Therapien zur Behandlung in dieser Situation zugelassen, und zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine evidenzbasierten Therapieempfehlungen. Als kurative Therapieoption kommt prinzipiell eine Reinduktionstherapie gefolgt von einer allo-SZT in Betracht. Vor dem Hintergrund neuer vielversprechender Substanzen wie Brentuximab Vedotin und anti-PD-1-MABs rückt die allo-SZT insbesondere aufgrund der damit einhergehenden Graft-Versus-Host-Reaktion (Graft-versus-host-disease, GVHD) jedoch zunehmend in den Hintergrund (9). Bei pädiatrischen cHL-Patienten im zweiten Rezidiv, die nicht mit einer Standardtherapie behandelt werden können oder die nicht auf eine Standardtherapie angesprochen haben, konnten mit Brentuximab Vedotin Ansprechraten von 47 % erzielt werden (47). Bei pädiatrischen Patienten mit rrcHL, die im Median vier vorangegangene Therapien erhalten hatten, wurden unter Brentuximab Vedotin Gesamtansprechraten von 71 % berichtet (48). In einer Studie bei Patienten mit rrcHL nach auto-SZT, in die auch pädiatrische Patienten eingeschlossen wurden,

wurden unter Brentuximab Vedotin Gesamtansprechraten von 75 % erreicht. In Subgruppenanalysen ergaben sich keine klinisch relevanten Unterschiede in der antitumoralen Aktivität in Abhängigkeit des Alters (44). Unter einer Therapie mit Brentuximab Vedotin in Kombination mit Bendamustin wurden bei pädiatrischen Patienten mit rrcHL vergleichbare Ansprechraten erzielt (49). Vergleichende Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit von Brentuximab Vedotin als Monotherapie und Brentuximab Vedotin in Kombination mit Bendamustin liegen für pädiatrische Patienten mit rrcHL nicht vor. Anti-PD-1-MABs werden bei pädiatrischen Patienten bereits in späteren Therapielinien und im Rahmen klinischer Studien regelhaft verwendet (50)).

Fazit zum therapeutischen Bedarf

Das cHL ist aufgrund moderner Therapien eine in ihren frühen Stadien gut heilbare Krankheit. Jedoch gibt es insbesondere im zweiten Rezidiv, d. h. nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, nach wie vor kaum effektive Therapieoptionen. Gerade in dieser Situation besteht ein hoher therapeutischer Bedarf, um eine effektive Remission zu erzielen. Für pädiatrische Patienten mit rrcHL, die nicht für eine auto-SZT in Frage kommen oder sich in späteren Therapielinien befinden, gibt es bislang keine zugelassenen medikamentösen Therapien. Diese Patienten werden regelhaft in klinischen Studien behandelt. Chemorefraktären pädiatrischen Patienten mit rrcHL stehen keine kurativen Therapieoptionen zur Verfügung. Auch hier besteht ein hoher therapeutischer Bedarf, um bei diesem Patientenkollektiv eine Remission zu erreichen und zusätzliche Behandlungsoptionen zu bieten.

Im Idealfall erfüllt die neue Therapie die folgenden Erwartungen: Verlängerung der Überlebenszeit, Verbesserung der Krankheitssymptomatik (Morbidity) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie ein akzeptables Nebenwirkungsprofil.

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. Bei Tumoren, die PD-L1/PD-L2 verstärkt exprimieren, stellt der PD-1/PD-L1-Signalweg einen geeigneten Angriffspunkt für monoklonale Antikörper wie Pembrolizumab dar. Beim cHL ist der Genort von PD-L1 und PD-L2 auf Chromosom 9p24.1 regelhaft alteriert (15, 51). In Tumoren von Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen wurden gleichermaßen T-Zell-Infiltrate nachgewiesen, sodass die Rationale für Immun-Checkpoint-Signalwege als therapeutisches Target für Kinder mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen gegeben ist (52). Untersuchungsergebnisse mit weiteren PD-1-Inhibitoren unterstützen ebenfalls die Vergleichbarkeit zwischen Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen. Es wird von einer Hemmung des PD-1-Signalwegs ausgegangen, der ebenfalls

von „Hodgkin-Zellen“ genutzt wird, wodurch die frühe Immundetektion umgangen wird (36, 53).

Pembrolizumab ist bereits seit 2017 als Monotherapie zur Behandlung des rrcHL bei Erwachsenen nach Versagen einer auto-SZT und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, zugelassen (54). Mit der Zulassung von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) 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 (20), steht eine neue Therapie zur Verfügung, mit der alle zuvor genannten Erwartungen an ein Therapeutikum für den Einsatz im zweiten Rezidiv bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit rrcHL erfüllt werden können.

Die der Zulassung zugrunde liegenden Daten der randomisierten, internationalen, multizentrischen, aktiv kontrollierten, offenen Phase-III-Studie KEYNOTE 204 belegen, dass die Behandlung mit Pembrolizumab bei erwachsenen Patienten mit rrcHL nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapie, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, im Vergleich zu Brentuximab Vedotin eine wirksamere und in der Gesamtschau verträglichere Therapieoption darstellt. In der Studie KEYNOTE 204 konnte das progressionsfreie Überleben unter Pembrolizumab gegenüber Brentuximab Vedotin deutlich verlängert werden (13,2 Monate vs. 8,3 Monate). Zudem sprachen mehr Patienten auf Pembrolizumab im Vergleich zu Brentuximab Vedotin an (65,6 % vs. 54,2 %). Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse von Grad 3-5 traten bei 19,6 % der Patienten unter Pembrolizumab und bei 25,0 % der Patienten unter Brentuximab Vedotin auf (55, 56). Weitere im Rahmen der Studie KEYNOTE 204 erhobene klinische Endpunkte, die ebenfalls patientenrelevant sind, umfassen die Krankheitssymptomatik und den Gesundheitszustand, die Rückgangsrate der B-Symptomatik, die Zeit bis zur Folgetherapie (oder Tod) (definiert als Zeitraum vom Datum der Randomisierung bis zum Beginn der ersten onkologischen Folgetherapie oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintritt), die Rate an SZT als Folgetherapie, die komplette Remission (definiert als der Anteil der Patienten mit einem kompletten Ansprechen während des Studienverlaufs), die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse. Insgesamt zeigt Pembrolizumab deutliche Vorteile in der Wirkung im Vergleich zu Brentuximab Vedotin und weist zudem ein besseres Verträglichkeitsprofil auf.

Die Zulassung von Pembrolizumab bei pädiatrischen Patienten ab 3 Jahren mit rrcHL nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, basiert zum einen auf der pädiatrischen, multizentrischen, offenen, einarmigen, nicht randomisierten Phase-I/II-Studie KEYNOTE 051 (57) und wird zum anderen auf die Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von der erwachsenen Patientenpopulation auf die pädiatrische Population begründet (2). Das mediane progressionsfreie Überleben lag in der Studie KEYNOTE 051 zum

Zeitpunkt des von Georger et al. publizierten Datenschnitts vom 03. September 2018 bei 12,2 Monaten. Der Anteil der Patienten mit objektivem Ansprechen betrug 60,0 %. Weitere im Rahmen der Studie KEYNOTE 051 erhobene klinische Endpunkte, die ebenfalls patientenrelevant sind, umfassen das Gesamtüberleben (Mortalität), den Rückgang der B-Symptomatik, das erstmalige Auftreten von B-Symptomen, die Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) (definiert als Zeitraum vom Datum der Randomisierung bis zum Beginn der ersten onkologischen Folgetherapie oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintritt), die Rate an SZT als Folgetherapie, die komplette Remission (definiert als der Anteil der Patienten mit einem kompletten Ansprechen während des Studienverlaufs) sowie Unerwünschte Ereignisse. Die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 051 zeigen für die pädiatrische Population gleichgerichtete Effekte in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab, die zu denen der Erwachsenenpopulation aus der Studie KEYNOTE 204 gleichwertig sind.

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 Fachinformation 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Für das rrcHL nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht als Behandlungsoption in Frage kommt, sind keine bundesweiten epidemiologischen Daten verfügbar. Daher werden die Prävalenz und die Inzidenz anhand der Daten zum HL insgesamt berichtet. Den umfassendsten Überblick hierzu bietet die Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des RKI (58). Diese Daten werden im Folgenden herangezogen. Für absolute und relative Überlebensraten und das mittlere Erkrankungsalter wird zudem die Publikation des RKI „Krebs in Deutschland“ aus dem Jahr 2019 herangezogen (11). Sofern nicht anders angegeben, werden im Folgenden die Daten für die Gesamtpopulation, d. h. erwachsene und pädiatrische Patienten mit rrcHL, beschrieben.

Das HL ist eine seltene Erkrankung: 2016 erkrankten in Deutschland 1.429 männliche und 1.059 weibliche Personen. Dies entspricht einer jährlichen Erkrankungsrate von 3,5 pro 100.000 männlichen bzw. 2,5 pro 100.000 weiblichen Personen. Für das Jahr 2020 schätzte das RKI die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland auf 2.600, hiervon 1.500 männliche und 1.100 weibliche Personen, mit entsprechenden Erkrankungsraten von 3,7 (männliches Geschlecht) und 2,7 (weibliches Geschlecht) pro 100.000. Das Risiko der Neuerkrankung liegt

bei männlichen Personen bei etwa 0,3 %, bei weiblichen Personen bei etwa 0,2 %. Da die Prognose beim HL mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 84 % (weibliches Geschlecht) bzw. 86 % (männliches Geschlecht) sehr günstig ist, ist die Prävalenz eines jemals diagnostizierten HL deutlich höher als die Inzidenz. Im Jahr 2016 lebten in Deutschland 10.204 Menschen mit einer bis zu fünf Jahre zurückliegenden Diagnose eines HL (5-Jahres-Prävalenz), hiervon 5.810 männliche und 4.394 weibliche Personen (11, 58).

Die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen des HL sind in Tabelle 3-5 und Tabelle 3-6 zusammengefasst.

Tabelle 3-5: Übersicht der wichtigsten epidemiologische Maßzahlen des HL (ICD-10 C81) für Deutschland nach Geschlecht

Maßzahl	2015		2016	
	männlich	weiblich	männlich	weiblich
Neuerkrankungen	1.355	1.067	1.429	1.059
Rohe Erkrankungsrate	3,4	2,6	3,5	2,5
Standardisierte Erkrankungsrate ^{a, b}	3,1	2,5	3,2	2,4
Mittleres Erkrankungsalter ^c	46	43	46	43
Sterbefälle	180	132	178	143
Rohe Sterberate ^a	0,4	0,3	0,4	0,3
Standardisierte Sterberate ^{a, b}	0,3	0,2	0,3	0,2
5-Jahres-Prävalenz	5.716	4.332	5.810	4.394
Rohe Prävalenzrate ^a	14,1	10,4	14,3	10,5
a: Je 100.000 Personen b: altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung (1976) c: Median Quelle: nach (11, 58)				

Tabelle 3-6: Übersicht der Überlebensraten für Patienten mit HL in Deutschland nach Geschlecht

Überlebensrate	nach 5 Jahren		nach 10 Jahren	
	männlich	weiblich	männlich	weiblich
Absolute Rate (2015-2016) ^{a, d}	82 (74-91)	81 (73-88)	74 (66-83)	78 (71-88)
Relative Rate (2015-2016) ^d	86 (78-94)	84 (75-92)	82 (73-93)	84 (75-96)
a: Die absoluten Überlebensraten stellen den Anteil der Patientinnen und Patienten dar, die zu einem bestimmten Zeitpunkt nach ihrer Diagnose noch leben. b: in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer). Quelle: nach (11)				

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 (11). Die höchsten Inzidenzraten im Jahr 2016 zeigten sich in der Altersgruppe der 20-24-Jährigen mit 4,8 Neuerkrankungen pro 100.000 Personen beim männlichen Geschlecht und 4,9 Neuerkrankungen pro 100.000 Personen beim weiblichen Geschlecht sowie in den Altersgruppen ab 75 Jahren mit Neuerkrankungsraten $\geq 5,0$ pro 100.000 bei männlichen Personen (siehe Abbildung 3-6) (58).

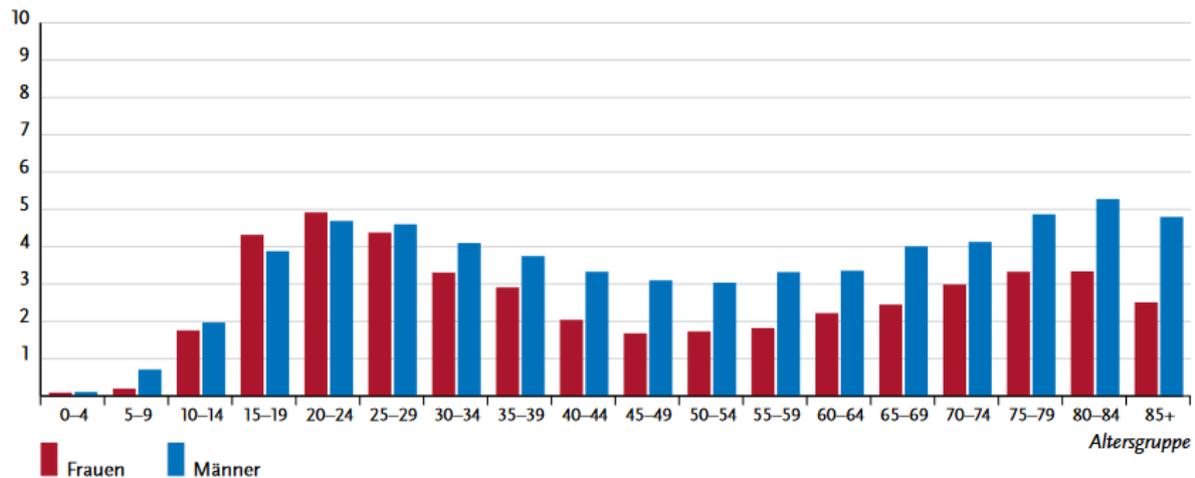


Abbildung 3-6: Altersspezifische Erkrankungsraten (je 100.000 Einwohner) nach Geschlecht für das HL (ICD-10 C81) in Deutschland für die Jahre 2015-2016

Quelle: (11)

In der Altersgruppe zwischen 15 und 20 Jahren zählt das HL zu den häufigsten malignen Erkrankungen (9). In Deutschland entwickeln pro Jahr etwa 150 Kinder und Jugendliche bis zum 18. Lebensjahr ein HL (9). Vor dem dritten Lebensjahr tritt das HL selten auf (9).

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 die Angabe von Quellen.

Für die Abschätzung der Inzidenz und Prävalenz für die nächsten fünf Jahre werden zunächst die geschlechtsspezifische rohe Inzidenzrate und die 5-Jahres-Prävalenzen für die Jahre 2022-2026 geschätzt. Danach wird anhand dieser Annahmen und der vom statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungsanzahl die Fallzahl der Inzidenz und Prävalenz für die Jahre 2022-2026 berechnet. Als Grundlage für diese Extrapolation dienen die vom ZfKD/RKI veröffentlichten Daten zur Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des HL der letzten zehn verfügbaren Jahre (siehe Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Inzidenz und Prävalenz des HL (ICD-10 C81) in Deutschland in den Jahren 2007-2016

Jahr	Geschlecht	Inzidenz (Fallzahl)	Inzidenz (rohe Rate je 100.000 Personen)	5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl)	5-Jahres-Prävalenz (rohe Rate je 100.000 Personen)
2007	weiblich	982	2,3	4.010	9,6
	männlich	1.281	3,2	5.079	12,6
2008	weiblich	929	2,2	3.997	9,6
	männlich	1.216	3,0	5.262	13,1
2009	weiblich	982	2,4	4.106	9,8
	männlich	1.282	3,2	5.284	13,2
2010	weiblich	934	2,2	4.049	9,7
	männlich	1.270	3,2	5.371	13,4
2011	weiblich	975	2,4	4.086	9,8
	männlich	1.315	3,4	5.481	13,6
2012	weiblich	1.011	2,5	4.100	10,0
	männlich	1.327	3,4	5.496	14,0
2013	weiblich	1.041	2,5	4.185	10,2
	männlich	1.372	3,5	5.603	14,2
2014	weiblich	1.040	2,5	4.223	10,2
	männlich	1.373	3,5	5.662	14,2
2015	weiblich	1.067	2,6	4.332	10,4
	männlich	1.355	3,4	5.716	14,1
2016	weiblich	1.059	2,5	4.394	10,5
	männlich	1.429	3,5	5.810	14,3
Quelle: nach (58)					

Veränderung der Inzidenz

Seit Mitte der 2000er Jahre wird ein leichter Anstieg der Neuerkrankungen beobachtet (11).

Für die Schätzung der Inzidenzraten in den Jahren 2022-2026 wird bei beiden Geschlechtern von einem leichten Anstieg der Inzidenz ausgegangen. Da für die Jahre 2017-2021 keine Daten zur Inzidenz vorliegen, basiert die Inzidenzprognose für die Jahre 2022-2026 auf einer linearen Extrapolation der Daten für die Jahre 2007-2016 (siehe Tabelle 3-7). Es wurden die folgenden Regressionsgleichungen ermittelt:

Rohe Inzidenzrate für weibliche Personen: $y = 0,037x + 2,2067$; $R^2 = 0,6672$

Rohe Inzidenzrate für männliche Personen: $y = 0,0479x + 3,0667$; $R^2 = 0,7246$

Die Inzidenz (Fallzahl) für die kommenden fünf Jahre (2022-2026) wird anhand der für das jeweilige Jahr ermittelten rohen Inzidenzraten und der vom statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungszahl berechnet. Für das Jahr 2021 ergibt sich somit eine prognostizierte Inzidenz von 2.727 Neuerkrankungen (weibliches Geschlecht: 1.167; männliches Geschlecht: 1.560; siehe Tabelle 3-8).

Veränderung der Prävalenz

Auch für die Prävalenz wird von steigenden Raten bei beiden Geschlechtern ausgegangen, da immer weniger Menschen an einem HL versterben (11).

Basierend auf den rohen Raten der 5-Jahres-Prävalenz aus den Jahren 2007-2016 wird mittels linearer Regression auf die Jahre 2022-2026 extrapoliert. Es wurden die folgenden Regressionsgleichungen ermittelt:

Rohe 5-Jahres-Prävalenz für weibliche Personen: $y = 0,1055x + 9,4$; $R^2 = 0,94$

Rohe 5-Jahres-Prävalenz für männliche Personen: $y = 0,1824x + 12,667$; $R^2 = 0,9088$

Die Prävalenz (Fallzahl) für die kommenden fünf Jahre (2022-2026) wird anhand der für das jeweilige Jahr ermittelten rohen Prävalenzraten und der vom statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungszahl berechnet. Für das Jahr 2021 ergibt sich somit eine prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz von 10.990 (weibliches Geschlecht: 4.641; männliches Geschlecht: 6.349; siehe Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz des HL (ICD-10 C81) für Deutschland für das Jahr 2021 und die kommenden fünf Jahre

Jahr	Geschlecht	Geschätzte Bevölkerungszahl in 1.000 (G1-L2-W2 ^a)	Inzidenz (Fallzahl)	Inzidenz (rohe Rate je 100.000 Personen)	5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl)	5-Jahres-Prävalenz (rohe Rate je 100.000 Personen)
2021	weiblich	42.257	1.167	2,8	4.641	11,0
	männlich	41.219	1.560	3,8	6.349	15,4
2022	weiblich	42.292	1.184	2,8	4.689	11,1
	männlich	41.269	1.582	3,8	6.432	15,6
2023	weiblich	42.308	1.200	2,8	4.736	11,2
	männlich	41.299	1.603	3,9	6.512	15,8
2024	weiblich	42.305	1.215	2,9	4.780	11,3
	männlich	41.310	1.623	3,9	6.589	16,0
2025	weiblich	42.283	1.230	2,9	4.822	11,4
	männlich	41.301	1.642	4,0	6.663	16,1
2026	weiblich	42.241	1.245	2,9	4.862	11,5
	männlich	41.272	1.661	4,0	6.734	16,3

Angaben basieren auf eigenen Berechnungen. Es wird angenommen, dass die rohen Raten der Inzidenz und Prävalenz sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern ansteigen.

a: Geburtenrate 1,4 Kinder je Frau, Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 84,4 / Mädchen 88,1 Jahre, durchschnittlicher Wanderungssaldo 221.000.

Quelle: (59-61)

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in den Zielpopulationen

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)
<i>Erwachsene Patienten</i>		
Pembrolizumab	124-248	109-218
<i>Pädiatrische Patienten</i>		
Pembrolizumab	10-20	9-18
GKV: gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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.

Für die Berechnung der Zielpopulation werden die vom RKI veröffentlichten epidemiologischen Daten und Daten aus nationalen und internationalen Studien herangezogen. Die Berechnung der Zielpopulation erfolgt analog zu Abbildung 3-7. Da die Herleitung für erwachsene und pädiatrische Patienten in der Zielpopulation identisch aufgebaut ist, werden die einzelnen Schritte im Folgenden gemeinsam beschrieben.

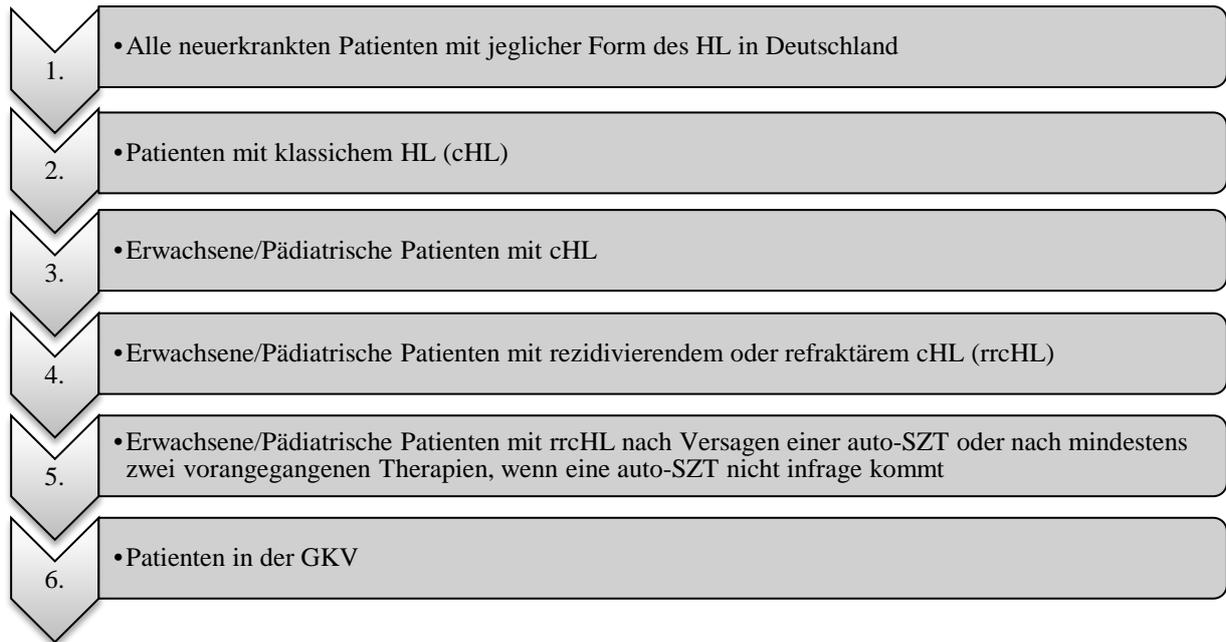


Abbildung 3-7: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation

auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HL: Hodgkin-Lymphom

1. Patienten mit jeglicher Form des HL

Ausgehend für die Berechnung der Zielpopulation im Jahr 2021 wird die eigens prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2021 herangezogen (siehe (59, 61)). Durch dieses Vorgehen ergibt sich eine Anzahl an 2.727 neuerkrankten Patienten unabhängig von der Altersgruppe (siehe Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Anzahl der neuerkrankten Patienten mit jeglicher Form des HL in Deutschland

	Inzidenz 2021		
	männlich	weiblich	gesamt
Patienten mit HL (alle Altersgruppen)	1.560	1.167	2.727
HL: Hodgkin-Lymphom			
Quelle: eigene Berechnungen auf Grundlage der Daten von (58, 60) (siehe auch (59, 61))			

2. Patienten mit cHL

Das cHL macht mit 95 % den größten Teil aller HL aus (3, 6-8). Das histologisch davon abgegrenzte NLPHL (5 %) wird als eigenständige Erkrankung angesehen. Patienten mit dieser Form des HL sind nicht Teil der Zielpopulation von Pembrolizumab. Die Anzahl der Patienten mit jeglicher Form des HL (alle Altersgruppen) wird daher um 5 % auf den Anteil des cHL reduziert (siehe Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Anteil der Patienten mit cHL

Population	Anteil	Anzahl der Patienten (n)
Patienten mit cHL (alle Altersgruppen)	95 %	2.591
cHL: klassisches Hodgkin-Lymphom Quelle: (3, 6-8)		

3. Erwachsene bzw. pädiatrische Patienten mit cHL

Zur Berechnung des Anteils der erwachsenen Patienten sowie des Anteils der pädiatrischen Patienten im Alter von drei bis 17 Jahren werden die Daten des ZfKD betrachtet, die eine Aufschlüsselung nach Altersgruppen ermöglichen (58).

Erwachsene Patienten

Im Jahr 2016 wurden gemäß ZfKD insgesamt 2.488 neuerkrankte Patienten mit HL registriert. Die Anzahl der Neuerkrankungsfälle der 15- bis 19-Jährigen lag 2016 bei 172. Es wird angenommen, dass sich die Neuerkrankungsfälle gleichmäßig innerhalb der Altersgruppe der 15- bis 19-Jährigen verteilen. Daraus ergeben sich 34,4 Neuerkrankungen pro Lebensjahr. Für die Altersstufen 18- bis 19-jähriger Patienten entspricht dies 68,8 Neuerkrankungen. Für den Anteil der erwachsenen Patienten mit HL werden daher 69 Neuerkrankungen zu denen der über 20-Jährigen addiert. Hier lag die Anzahl der Neuerkrankungen im Jahr 2016 bei 2.229. Insgesamt konnten bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) somit 2.298 Neuerkrankungen verzeichnet werden. Dies entspricht einem Anteil von 92,4 % am Gesamtanteil aller 2.488 Neuerkrankungen im Jahr 2016. Dieser Anteil wird zur Bestimmung der Anzahl der erwachsenen Patienten mit cHL herangezogen (siehe Tabelle 3-11).

Pädiatrische Patienten

Bei einem errechneten Anteil von 92,4 % für erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit HL ergibt sich für pädiatrische Patienten < 18 Jahre ein Anteil von 7,6 % am Gesamtanteil. Da das HL vor dem dritten Lebensjahr selten auftritt (9), wird darauf verzichtet den Anteil dieser Altersgruppe vom Anteil der pädiatrischen Patienten abzuziehen. Der Anteil von 7,6 % wird zur Bestimmung der Anzahl der pädiatrischen Patienten mit cHL herangezogen (siehe Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Anteil und Anzahl der erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit cHL

Population	Anteil	Anzahl
Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit cHL	92,4 %	2.394
Pädiatrische Patienten (≥ 3 bis < 18 Jahre) mit cHL	7,6 %	197
cHL: klassisches Hodgkin-Lymphom Quelle: (58)		

4. Patienten mit rrcHL

Bei neuerkrankten Patienten mit HL werden Kombinationschemotherapien, gegebenenfalls in Kombination mit einer Strahlentherapie, mit kurativer Intention angewendet (siehe auch Abschnitt 3.2.2). Ein Großteil der Patienten insbesondere in frühen Stadien kann durch geeignete Therapieverfahren im Rahmen der Erstlinientherapie geheilt werden.

Erwachsene Patienten

Bei erwachsenen Patienten mit HL liegen die Heilungsraten nach der ersten Therapie je nach Alter, Risikogruppe und Art der Behandlung bei 80-90 % (29). In 10-20 % der Fälle kommt es nach der ersten Therapie jedoch zu einem Rezidiv oder die Patienten sprechen nicht auf die Behandlung an und sind somit primär progredient oder refraktär (62).

Für die Berechnung des Anteils erwachsener Patienten mit rrcHL wird die Spanne von 10-20 % verwendet. Die Spanne enthält sowohl primär refraktäre Patienten, die etwa 1-3 % aller HL-Patienten ausmachen (29), als auch Patienten, die initial ansprechen, dann aber ein Rezidiv erleiden.

In Tabelle 3-13 ist die Anzahl der erwachsenen cHL-Patienten dargestellt, die nach bzw. im Rahmen der Erstlinientherapie refraktär/rezidivierend sind.

Pädiatrische Patienten

Der Anteil an Patienten mit Langzeitremission ist bei pädiatrischen Patienten ähnlich hoch wie bei erwachsenen Patienten. Auch hier kommt es in 10-20 % der Fälle nach der ersten Therapie zu einem Rezidiv oder die Patienten sprechen nicht auf die Behandlung an und sind somit primär progredient oder refraktär (30-32).

Für die Berechnung des Anteils pädiatrischer Patienten mit rrcHL wird ebenfalls die Spanne von 10-20 % verwendet. In Tabelle 3-13 ist die Anzahl der pädiatrischen cHL-Patienten dargestellt, die in bzw. nach der ersten Therapie refraktär/rezidivierend sind.

Tabelle 3-13: Anteil und Anzahl der erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit rrcHL

Population	Anteil	Anzahl der Patienten (n)	
		Untergrenze	Obergrenze
Erwachsene Patienten mit rrcHL	10-20 %	239	479
Pädiatrische Patienten mit rrcHL	10-20 %	20	39
rrcHL: rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom Quelle: (29-32, 62)			

5. Patienten mit rrcHL nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt

Patienten mit rrcHL werden üblicherweise mit einer Reinduktionstherapie gefolgt von einer HDCT und anschließender auto-SZT ± Konsolidierungstherapie behandelt oder mit einer Strahlentherapie bzw. medikamentös therapiert (siehe auch Abschnitt 3.2.2). Im Vergleich zur initialen Therapie sind die langfristigen Erfolgsaussichten der Behandlung im ersten Rezidiv jedoch deutlich schlechter.

Erwachsene Patienten

Einer aktuellen Datenanalyse der GHSg-Datenbank zufolge liegt das progressionsfreie Überleben bei Patienten mit rrcHL zehn Jahre nach dem ersten Rezidiv bei insgesamt 48,2 % (39). In die Analyse gingen sowohl Patienten ein, die mit einer auto-SZT ± Konsolidierungstherapie behandelt wurden, als auch Patienten, die nicht für eine auto-SZT in Frage kamen und daher eine andere Rezidivtherapie erhielten. Im Umkehrschluss ergibt sich eine Rate von 51,8% der Patienten mit erneutem Rezidiv oder erneut refraktärer Erkrankung. Hierbei ist jedoch von einer geringen Überschätzung auszugehen, da verstorbene Patienten (jegliche Todesursache) enthalten sind.

Bezogen auf die in Tabelle 3-13 dargestellte Anzahl der erwachsenen rrcHL-Patienten beträgt die Anzahl der Patienten mit rrcHL nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, 124-248 (siehe Tabelle 3-14).

Pädiatrische Patienten

Ähnlich wie bei erwachsenen Patienten wird bei pädiatrischen Patienten mit rrcHL, die mit einer HDCT + auto-SZT behandelt werden, in rund der Hälfte der Fälle von einem Versagen der auto-SZT berichtet (siehe auch Abschnitt 3.2.2) (46). Allerdings konnten zur Rezidivrate für die Gesamtpopulation der pädiatrischen rrcHL-Patienten inklusive derer, die nicht für eine auto-SZT in Frage kommen, keine Daten aus Deutschland oder aus internationalen Untersuchungen identifiziert werden. Da sich der Verlauf der Erkrankung zwischen Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen, wie in Abschnitt 3.2.1 und Abschnitt 3.2.2 dargelegt, nicht unterscheidet, wird von vergleichbaren Rezidivraten ausgegangen. Zur Berechnung der Anzahl der pädiatrischen Patienten mit rrcHL nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, wird daher ebenfalls der Anteil von 51,8 % herangezogen.

Bezogen auf die in Tabelle 3-13 dargestellte Anzahl der pädiatrischen rrcHL-Patienten beträgt die Anzahl der Patienten mit rrcHL nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, 10-20 (siehe Tabelle 3-14).

Tabelle 3-14: Anteil und Anzahl der erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit rrcHL nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt

Population	Anteil	Anzahl der Patienten (n)	
		Untergrenze	Obergrenze
Erwachsene Patienten mit rrcHL nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt	51,8 %	124	248
Pädiatrische Patienten mit rrcHL nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt	51,8 %	10	20
auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; rrcHL: rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom Quelle: (39)			

6. GKV-Patienten in der Zielpopulation

Es wird von einem Anteil von 87,8 % Versicherten in der GKV ausgegangen. Für die Berechnung wurden die aktuellen Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit herangezogen (63) sowie die Angaben zur Einwohnerzahl in Deutschland im Jahr 2020, basierend auf Grundlage des Zensus 2011 (64) herangezogen (siehe Tabelle 3-15). Daraus ergibt sich eine Anzahl von 109-218 erwachsenen Patienten und eine Anzahl von 9-18 pädiatrischen Patienten in der GKV-Zielpopulation (siehe Tabelle 3-16).

Tabelle 3-15: Anteil der Patienten in der GKV

	2020
Gesamtbevölkerung in Deutschland^a	83.190.556
GKV-Versicherte^b	73.053.000
Anteil GKV-Versicherte	87,8 %
a: Stand: 30. September 2020. b: Stand: Juli 2020. GKV: gesetzliche Krankenversicherung Quellen: (63, 64)	

Tabelle 3-16: GKV-Patienten in der Zielpopulation

Population	Anteil	Anzahl der Patienten (n)	
		Untergrenze	Obergrenze
Erwachsene Patienten mit rrcHL nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, in der GKV	87,8 %	109	218
Pädiatrische Patienten mit rrcHL nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, in der GKV	87,8 %	9	18
auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; rrcHL: rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom Quelle: Tabelle 3-14 und Tabelle 3-15			

Ableitung der Zielpopulation

Erwachsene Patienten

In Tabelle 3-17 werden, ausgehend von der prognostizierten Anzahl der Patienten mit HL in 2021 und der unter 2. bis 6. ermittelten Anteile und Patientenzahlen, die für Tabelle 3-9 erforderlichen Angaben für die Anzahl der erwachsenen Patienten bzw. der erwachsenen GKV-Patienten in der Zielpopulation berechnet.

Pädiatrische Patienten

In Tabelle 3-18 werden, ausgehend von der prognostizierten Anzahl der Patienten mit HL in 2021 und der unter 2. bis 6. ermittelten Anteile und Zahlen, die für Tabelle 3-9 erforderlichen Angaben für die Anzahl der pädiatrischen Patienten bzw. der pädiatrischen GKV-Patienten in der Zielpopulation berechnet.

Tabelle 3-17: Ableitung der Zielpopulation – erwachsene Patienten

Schritt	Anteil (%)	Anzahl der entsprechenden Patienten (n)		Referenz
		Untergrenze	Obergrenze	
1. Patienten mit HL (alle Altersgruppen)		2.727		siehe Tabelle 3-10 (58, 60)
2. Patienten mit cHL (alle Altersgruppen)	95 % von Schritt 1	2.591		siehe Tabelle 3-11 (3, 6-8)
3. Erwachsene Patienten mit cHL	92,4 % von Schritt 2	2.394		siehe Tabelle 3-12 (58)
4. Erwachsene Patienten mit rrcHL	10 %-20 % von Schritt 3	239	479	siehe Tabelle 3-13 (29, 62)
5. Erwachsene Patienten mit rrcHL nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt	51,8 % von Schritt 4	124	248	siehe Tabelle 3-14 (39)
6. Patienten in der GKV	87,8 % von Schritt 5	109	218	siehe Tabelle 3-15 (63, 64) Tabelle 3-16

auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; cHL: klassisches Hodgkin-Lymphom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HL: Hodgkin-Lymphom; rrcHL: rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom

Tabelle 3-18: Ableitung der Zielpopulation – pädiatrische Patienten

Schritt	Anteil (%)	Anzahl der entsprechenden Patienten (n)		Referenz
		Untergrenze	Obergrenze	
1. Patienten mit HL (alle Altersgruppen)		2.727		siehe Tabelle 3-10 (58, 60)
2. Patienten mit cHL (alle Altersgruppen)	95 % von Schritt 1	2.591		siehe Tabelle 3-11 (3, 6-8)
3. Pädiatrische Patienten mit cHL	7,6 % von Schritt 2	197		siehe Tabelle 3-12 (58)

Schritt	Anteil (%)	Anzahl der entsprechenden Patienten (n)		Referenz
		Untergrenze	Obergrenze	
4. Pädiatrische Patienten mit rrcHL	10 %-20 % von Schritt 3	20	39	siehe Tabelle 3-13 (30-32)
5. Pädiatrische Patienten mit rrcHL nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt	51,8 % von Schritt 4	10	20	siehe Tabelle 3-14 (39)
6. Patienten in der GKV	87,8 % von Schritt 5	9	18	siehe Tabelle 3-15 (63, 64) und Tabelle 3-16
auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; cHL: klassisches Hodgkin-Lymphom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HL: Hodgkin-Lymphom; rrcHL: rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom				

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 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 3-19: 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	Erwachsene Patienten mit rrcHL, nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt	erheblich	109-218
	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	nicht quantifizierbar	9-18

auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; rrcHL: rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Erwachsene Patienten

Für erwachsene Patienten, nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, konnte ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen festgestellt werden. Die begründeten Daten sind im Detail in Modul 4 A dargestellt.

Pädiatrische Patienten

Für 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,

konnte ein Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt werden. Die begründeten Daten sind im Detail in Modul 4 A 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. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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 die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2

Als Quellen für die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs wurden neben der deutschen S3-Leitlinie (6) sowie der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (3), der Leitlinie der GPOH (9) und der Leitlinie der EuroNet Pediatric Hodgkin Lymphoma Group (30), Sekundärliteratur und dort zitierte Quellen herangezogen.

Für die Beschreibung der Häufigkeit, des Krankheitsverlaufs, der Prognose von Hodgkin-Lymphomen wurden aktuelle Auswertungen des RKI herangezogen (58).

Informationsbeschaffung für den Abschnitt 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz sowie der Schätzung der rohen Inzidenzrate und der 5-Jahres-Prävalenz für die nächsten fünf Jahre stützen sich vor allem auf Daten aus einer Datenbankabfrage beim ZfKD (58). Für weitere epidemiologische Maßzahlen und Informationen zur Prognose der Erkrankung wurde zudem die Publikation des RKI „Krebs in Deutschland“ aus dem Jahr 2019 herangezogen (11). Zur Angabe der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2021-2026 wurden die geschätzten geschlechtsspezifischen Inzidenz- und 5-Jahres-Prävalenzraten mit der vom statistischen Bundesamt vorausgerechneten Anzahl von männlichen und weiblichen Personen multipliziert (60). Für die Ableitung bzw. Berechnung der Zielpopulation wurden epidemiologische Daten aus einer Datenbankabfrage beim ZfKD (58) sowie Daten aus der Sekundärliteratur und internationalen Studien entnommen (3, 6-8, 29-32, 39, 62). Des Weiteren wurden für die Bestimmung der Anzahl der Patienten in der GKV die aktuellsten Kennzahlen der GKV (63) herangezogen, sowie die neuesten Angaben des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS) zur Einwohnerzahl in Deutschland (64). Die Informationen zur Angabe der Anzahl an Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen basieren auf Tabelle 3-19 sowie den Ausführungen in Abschnitt 4.4.3 von Modul 4 A 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. European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics (EMA/189724/2018). 2018. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/adopted-reflection-paper-use-extrapolation-development-medicines-paediatrics-revision-1_en.pdf. [Zugriff am: 20.10.2020]
2. European Medicines Agency (EMA). EPAR (Anhang II): KEYTRUDA®. 2021.
3. 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: Januar 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/hodgkin-lymphom/@@view/html/index.html>. [Zugriff am: 21.01.2021]
4. Yiallourou M., Mauz-Körholz C. Hodgkin-Lymphom (Kurzinformation). Kinderkrebsinfo.de: Informationsportal zu Krebs- und Bluterkrankungen bei Kinder und Jugendlichen. Stand: 26. Juni 2019. Verfügbar unter: www.kinderkrebsinfo.de. [Zugriff am: 21.01.2021]
5. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Bösartige Neubildungen des lymphatischen, blutbildenden und verwandten Gewebes, als primär festgestellt oder vermutet (C81-C96). 2020. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2020/block-c81-c96.htm>. [Zugriff am: 11.02.2021]

6. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutsche Krebshilfe e.V. (DKH). Leitlinienprogramm Onkologie: Hodgkin Lymphom – S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten“, Version 3.0. Stand: Oktober 2020. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Hodgkin/Version_3/LL_Hodgkin_Lymphom_Langversion_3.0.pdf. [Zugriff am: 21.01.2021]
7. Eichenauer DA, Engert A. Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a unique disease deserving unique management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017(1):324-8.
8. Hartmann S, Eichenauer DA, Plutschow A, Mottok A, Bob R, Koch K, et al. The prognostic impact of variant histology in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group (GHSg). *Blood*. 2013;122(26):4246-52; quiz 92.
9. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). AWMF-Leitlinie 025/012. Hodgkin-Lymphom. Stand: 21.Dezember 2018. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-012l-S1_Hodgkin_Lymphom_2019-01.pdf. [Zugriff am: 21.01.2021]
10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology – Hodgkin Lymphoma, Version 2.2020. Stand: 17. April 2020.
11. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2015/2016. 2019.
12. Deutsches Kinderkrebsregister (DKKR). Hodgkin Lymphome – Ausgewählte Kenngrößen – Deutschland (1980 – 2015), Kinder unter 15 Jahren. Stand: Juli 2016. Verfügbar unter: <http://www.kinderkrebsregister.de/dkkkr/ergebnisse/auswertungen-im-detail/lymphome/hodgkin-lymphome/dmh80d.html>. [Zugriff am: 09.02.2021]
13. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C81: Hodgkin-Lymphom. Survival. Stand: 05. November 2020. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC81_G-ICD-10-C81-Hodgkin-Lymphom-Survival.pdf. [Zugriff am: 26.01.2021]
14. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059-68.
15. Roemer MG, Advani RH, Ligon AH, Natkunam Y, Redd RA, Homer H, et al. PD-L1 and PD-L2 Genetic Alterations Define Classical Hodgkin Lymphoma and Predict Outcome. *J Clin Oncol*. 2016;34(23):2690-7.
16. Josting A, Nogova L, Franklin J, Glossmann JP, Eich HT, Sieber M, et al. Salvage radiotherapy in patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2005;23(7):1522-9.
17. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH). Patientenleitlinie Hodgkin Lymphom, 2. Auflage, Stand: Dezember. Leitlinienprogramm Onkologie. 2018. Verfügbar unter: https://www.krebshilfe.de/infomaterial/Patientenleitlinien/Hodgkin-Lymphom_Patientenleitlinie_DeutscheKrebshilfe.pdf. [Zugriff am: 21.01.2021]
18. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Group. EORTC QLQ-C30 (version 3.0). 1995. Verfügbar unter:

- <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/08/Specimen-QLQ-C30-English.pdf>.
[Zugriff am: 09.02.2021]
19. EuroQol Research Foundation. EQ-5D. 2015. Verfügbar unter: <https://euroqol.org/>.
[Zugriff am: 09.02.2021]
 20. Merck Sharp & Dohme B. V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2021.
 21. American Cancer Society (ACS). Cancer Facts & Figures 2020. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2020/cancer-facts-and-figures-2020.pdf>.
[Zugriff am: 09.02.2021]
 22. Bröckelmann PJ, Borchmann P, Engert A. Current and future immunotherapeutic approaches in Hodgkin lymphoma. *Leukemia & lymphoma*. 2016;57(9):2014-24.
 23. Connors JM. State-of-the-art therapeutics: Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(26):6400-8.
 24. Eich HT, Diehl V, Gorgen H, Pabst T, Markova J, Debus J, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(27):4199-206.
 25. Eichenauer DA, Aleman BMP, Andre M, Federico M, Hutchings M, Illidge T, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2018;29(Suppl 4):iv19-iv29.
 26. Josting A, Muller H, Borchmann P, Baars JW, Metzner B, Dohner H, et al. Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2010;28(34):5074-80.
 27. Smith SD, Moskowitz CH, Dean R, Pohlman B, Sobecks R, Copelan E, et al. Autologous stem cell transplant for early relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: results from two transplant centres. *Br J Haematol*. 2011;153(3):358-63.
 28. von Tresckow B, Engert A. The role of autologous transplantation in Hodgkin lymphoma. *Current hematologic malignancy reports*. 2011;6(3):172-9.
 29. Bröckelmann PJ, Boll B. Moving things forward in Hodgkin lymphoma. *F1000Res*. 2018;7.
 30. Daw S, Hasenclever D, Mascarin M, Fernandez-Teijeiro A, Balwierz W, Beishuizen A, et al. Risk and Response Adapted Treatment Guidelines for Managing First Relapsed and Refractory Classical Hodgkin Lymphoma in Children and Young People. Recommendations from the EuroNet Pediatric Hodgkin Lymphoma Group. *Hemasphere*. 2020;4(1):e329.
 31. Dörffel W, Luders H, Ruhl U, Albrecht M, Marciniak H, Parwaresch R, et al. Preliminary results of the multicenter trial GPOH-HD 95 for the treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents: analysis and outlook. *Klin Padiatr*. 2003;215(3):139-45.
 32. Mauz-Körholz C, Hasenclever D, Dörffel W, Ruschke K, Pelz T, Voigt A, et al. Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPPA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: the GPOH-HD-2002 study. *J Clin Oncol*. 2010;28(23):3680-6.
 33. Takeda Pharma AS. Fachinformation Brentuximab Vedotin ADCETRIS® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: September 2020.

34. 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 2021. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/hodgkin-lymphom/@@view/html/index.html>. [Zugriff am: 09.03.2021]
35. ONKO-Internetportal. Morbus Hodgkin - Therapie. Stand: 10. Januar 2014. 2020. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basisinformationen-krebs/krebsarten/morbus-hodgkin/therapie.html>. [Zugriff am: 04.09.2020]
36. Mauz-Körholz C, Metzger ML, Kelly KM, Schwartz CL, Castellanos ME, Dieckmann K, et al. Pediatric Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol. 2015;33(27):2975-85.
37. Informationsportal zu Krebs- und Bluterkrankungen bei Kindern und Jugendlichen. EuroNet-PHL-C2. 2020. Verfügbar unter: https://www.kinderkrebsinfo.de/fachinformationen/studienportal/pohkinderkrebsinfotherapiestudien/euronet_phl_c2/index_ger.html. [Zugriff am: 04.09.2020]
38. Informationsportal zu Krebs- und Bluterkrankungen bei Kindern und Jugendlichen. EuroNet-PHL-C1. 2020. Verfügbar unter: https://www.kinderkrebsinfo.de/fachinformationen/studienportal/abgeschlossene_studien_register/euronet_phl_c1/index_ger.html. [Zugriff am: 04.09.2020]
39. Müller H, Bröckelmann P, Gillessen S, Engert A, von Tresckow B. Survival after first relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: a descriptive analysis of current treatment options. Report from the GHSG Trial Coordination Center. 2020.
40. Josting A, Rudolph C, Mapara M, Glossmann JP, Sieniawski M, Sieber M, et al. Cologne high-dose sequential chemotherapy in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: results of a large multicenter study of the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2005;16(1):116-23.
41. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. Lancet (London, England). 2002;359(9323):2065-71.
42. Bonthapally V, Wu E, Macalalad A, Yang H, Shonukan O, Liu Y, et al. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma post-autologous transplant: meta-analysis versus historical data. Current medical research and opinion. 2015;31(5):993-1001.
43. Bonthapally V, Yang H, Ayyagari R, Tan RD, Cai S, Wu E, et al. Brentuximab vedotin compared with other therapies in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma post autologous stem cell transplant: median overall survival meta-analysis. Current medical research and opinion. 2015;31(7):1377-89.
44. Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. Journal of Clinical Oncology. 2012;30(18):2183-9.
45. Chen R, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Blood. 2016;128(12):1562-6.
46. Schellong G, Dorffel W, Claviez A, Korholz D, Mann G, Scheel-Walter HG, et al. Salvage therapy of progressive and recurrent Hodgkin's disease: results from a

- multicenter study of the pediatric DAL/GPOH-HD study group. *J Clin Oncol.* 2005;23(25):6181-9.
47. Locatelli F, Mauz-Koerholz C, Neville K, Llorc A, Beishuizen A, Daw S, et al. Brentuximab vedotin for paediatric relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma and anaplastic large-cell lymphoma: a multicentre, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Haematol.* 2018;5(10):e450-e61.
 48. Kozlov AV, Kazantzev IV, Iukhta TV, Tolkunova PS, Gevorgian AG, Lepik KV, et al. Brentuximab vedotin in the treatment of children and adolescents with refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Pediatric hematology/oncology and immunopathology.* 2019;18(2):83-91.
 49. McMillan A, O'Neill AT, Humphries P, Lambert J, Menezes L, Shah R, et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine in relapsed and refractory classical Hodgkin lymphoma in children, adolescents and young adults: a single centre experience. *Klin Padiatr.* 2020;232(02):S-V-06.
 50. Cole PD, Mauz-Köhrholz, M.M., Michel, G., Cooper, S., Beishuizen, A., Leger, K.J., Amoroso, L., Buffardi, S., Rigaud, C., Puhmann, M., Francis, S., Sacchi, M., Drachtman, R., Harker-Murray, P.D., Leblanc, T., Daw, S., Kelly, K.M., Nivolumab and brentuximab vedotin (BV)-based, response-adapted treatment in children, adolescents, and young adults (CAYA) with standard-risk relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma (R/R cHL): Primary analysis. *Journal of Clinical Oncology.* 2020;38(15):8013.
 51. Maly J, Alinari L. Pembrolizumab in classical Hodgkin's lymphoma. *European journal of haematology.* 2016;97(3):219-27.
 52. Vakkila J, Jaffe R, Michelow M, Lotze MT. Pediatric cancers are infiltrated predominantly by macrophages and contain a paucity of dendritic cells: a major nosologic difference with adult tumors. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research.* 2006;12(7 Pt 1):2049-54.
 53. Davis KL, Agarwal AM, Verma AR. Checkpoint inhibition in pediatric hematologic malignancies. *Pediatric hematology and oncology.* 2017;34(6-7):379-94.
 54. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom). Stand: 17. November 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4659/2017-11-17_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-288_TrG.pdf. [Zugriff am: 02.11.2020]
 55. Pembrolizumab Improves Progression-Free Survival in Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma. *The Oncologist.* 2020;25(S1):S18-S9.
 56. Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A, Paszkiewicz-Kozik E, Gasiorowski R, Johnson NA, et al. Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): an interim analysis of a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet Oncology.* 2021.
 57. Georger B, Kang HJ, Yalon-Oren M, Marshall LV, Vezina C, Pappo A, et al. Pembrolizumab in paediatric patients with advanced melanoma or a PD-L1-positive, advanced, relapsed, or refractory solid tumour or lymphoma (KEYNOTE-051): interim analysis of an open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *The Lancet Oncology.* 2020;21(1):121-33.

58. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage - Morbus Hodgkin (C81). 2021. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html. [Zugriff am: 25.01.2021]
59. MSD Sharp & Dohme GmbH. Modul 3 A - Schritte zur Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2 - Erwachsene Patienten. 2021.
60. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Hauptvarianten 1 bis 9. 2019. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/_inhalt.html#sprg251412. [Zugriff am: 25.01.2021]
61. MSD Sharp & Dohme GmbH. Modul 3 A - Schritte zur Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2 - Pädiatrische Patienten. 2021.
62. von Tresckow B, Moskowitz CH. Treatment of relapsed and refractory Hodgkin Lymphoma. Semin Hematol. 2016;53(3):180-5.
63. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Juli 2020. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2020Bund_Juli_2020.pdf. [Zugriff am: 25.01.2021]
64. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit. Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. Datenstand: 4. Januar 2021. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>. [Zugriff am: 25.01.2021]

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 mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

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 3-20 und 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 3-20: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – erwachsene Patienten

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 (KEYTRUDA®) (Monotherapie)	Erwachsene Patienten mit rrcHL, nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt	21-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 200 mg wird 1 x alle 3 Wochen als i. v. Infusion über 30 Minuten gegeben (1). oder 42-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 400 mg wird 1 x alle 6 Wochen als i. v. Infusion über 30 Minuten gegeben (1).	17,4 Zyklen oder 8,7 Zyklen	1 Tag je Zyklus oder 1 Tag je Zyklus
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Brentuximab Vedotin	Erwachsene Patienten mit rrcHL, nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt	1,8 mg/kg KG 1 x alle 3 Wochen als i. v. Infusion über 30 Minuten (mindestens 8, maximal 16 Zyklen/Jahr) (2)	8-16 Zyklen	1 Tag je Zyklus
Vinblastinsulfat		4-6 mg/m ² KOF parenteral (max. alle 7 Tage) (3)	52,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus
Vinorelbin		25-30 mg/m ² KOF einmal pro Woche (4)	52,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus
Gemcitabin		1.000 mg/m ² KOF als i. v. Infusion über 30 Minuten an Tag 1, 8 und 15 alle 4 Wochen (5)	13 Zyklen	3 Tage je Zyklus
Bendamustin		120 mg/m ² KOF als i. v. Infusion über 30 Minuten an Tag 1 und 2 alle 4 Wochen (6)	13 Zyklen	2 Tage je Zyklus
Etoposid		100 mg/m ² KOF an den Tagen 1, 3 und 5 alle 3 Wochen (7)	17,4 Zyklen	3 Tage 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)
Lenalidomid		25 mg/Tag über 21 Tage eines 28-Tage Zyklus (8)	13 Zyklen	21 Tage je Zyklus
Strahlentherapie		1 Zyklus (9, 10)	1	15-17
<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>auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; i. v.: intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; rrHL: rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom</p>				

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

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 (KEYTRUDA®) (Monotherapie)	Pädiatrische Patienten ab 3 Jahren mit rrHL, nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt	21-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 2 mg/kg KG wird 1 x alle 3 Wochen als i. v. Infusion über 30 Minuten gegeben (1)	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Brentuximab Vedotin	Pädiatrische Patienten ab 3 Jahren mit rrHL, nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen	1,8 mg/kg am ersten Tag eines 21-tägigen Zyklus als i. v. Infusion über 30 Minuten über insgesamt 4 Zyklen (2)	4 Zyklen	1 Tag je Zyklus
Brentuximab Vedotin + Bendamustin		21-Tage-Zyklus:	3-6 Zyklen	Brentuximab Vedotin: 1 Tag

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)
	Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt	1,8 mg/kg <u>Brentuximab Vedotin</u> an Tag 1 (2) und 90 mg/m ² KOF <u>Bendamustin</u> an den Tagen 1 und 2 für 3 bis zu 6 Zyklen (11)		je Zyklus Bendamustin: 2 Tage je Zyklus
Nivolumab		3 mg/kg KG alle zwei Wochen als i. v. Infusion über 60 Minuten (12)	26,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus
<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>auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; i. v.: intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; rrcHL: rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 und Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Behandlungsmodi, Anzahl der Behandlungen und die Behandlungsdauer wurden den relevanten Abschnitten aus den jeweiligen Fachinformationen der Produkte entnommen (1-8, 13). Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von KG oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße gemäß Mikrozensus 2017 (14) zugrunde gelegt (vgl. Abschnitt 3.3.2). Demnach ergibt sich für Erwachsene eine durchschnittliche Körpergröße von 1,72 m und ein durchschnittliches KG von 77 kg. Hieraus berechnet sich eine KOF von 1,90 m² (Berechnung nach (15)).

Für die pädiatrischen Patienten wurde eine Spanne basierend auf der durchschnittlichen KOF von Kindern von 3 bis < 4 Jahre (Untergrenze) und der durchschnittlichen KOF junger, erwachsener Patienten von 17 bis < 18 Jahre (Obergrenze) angegeben (vgl. Abschnitt 3.3.2). Kinder von 3 bis < 4 Jahre sind im Durchschnitt 1,01 m groß und 16,2 kg schwer: daraus ergibt sich eine KOF von 0,67 m². Die obere Spanne wird aus erwachsenen Patienten im Alter von 17 bis < 18 Jahre gebildet, welche im Mittel 1,74 m groß sind und 67 kg wiegen, woraus sich eine KOF von 1,81 m² ergibt. Daraus folgt für die pädiatrischen Patienten eine Spanne der KOF von

0,67 m² bis 1,81 m². Für das Gewicht wird ein identisches Vorgehen dargestellt, demnach ergibt sich eine Spanne für das KG von 16,2 kg bis 67 kg.

Erwachsene Patienten

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Pembrolizumab

Gemäß Fachinformation ist Pembrolizumab als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren und Erwachsenen nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt. Pembrolizumab wird bei Erwachsenen als intravenöse Infusion über 30 Minuten in einer Dosierung von 200 mg einmal alle drei Wochen (21-tägiger Zyklus) oder von 400 mg einmal alle sechs Wochen (42-tägiger Zyklus) gegeben (1).

Eine Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) erfolgt bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (1). Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Pembrolizumab nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden.

Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Brentuximab Vedotin

Laut Fachinformation ist Brentuximab Vedotin zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+-HL, 1) nach einer auto-SZT oder 2) nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption infrage kommt indiziert (2). Darüber hinaus ist Brentuximab Vedotin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CD30+-HL mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer auto-SZT sowie bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+-HL im Stadium IV in Kombination mit AVD zugelassen (2). Brentuximab Vedotin wird in einer Dosierung von 1,8 mg/kg KG verabreicht, was alle drei Wochen intravenös über einen Zeitraum von 30 Minuten gegeben wird. Ausgehend von 77 kg KG ergäben sich für erwachsene Patienten je Gabe 138,6 mg.

Die Behandlung mit Brentuximab Vedotin soll gemäß Fachinformation bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgesetzt werden. Patienten, bei denen eine Stabilisierung oder Besserung der Erkrankung erreicht wird, sollten mindestens 8 Zyklen und bis zu maximal 16 Zyklen (ca. 1 Jahr) erhalten. Es werden deshalb in Übereinstimmung mit der Bewertung des G-BA 8–16 Behandlungen angenommen (16).

Vinblastinsulfat

Laut Fachinformation wird Vinblastinsulfat zur Behandlung des HL bei Erwachsenen angewendet (3). Die übliche Dosis von Vinblastinsulfat beträgt 4–6 mg/m² KOF. Ausgehend von 1,90 m² KOF ergeben sich als übliche Erhaltungsdosis 7,6 mg bis 11,4 mg je Einzelgabe. Basierend auf einer Gabe maximal alle 7 Tage ergeben sich maximal 52,1 Gaben im Jahr.

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

Vinorelbin

Laut Fachinformation ist Vinorelbin nicht zur Behandlung von rrcHL zugelassen (4). Laut aktuellen Leitlinien kann in palliativer Therapieintention Vinorelbin (Off-Label Use) eingesetzt werden (10). Als Monotherapie beträgt die normale Dosis 25-30 mg/m² KOF einmal wöchentlich. Vinorelbin kann als langsamer Bolus (6-10 min) oder als Kurzinfusion (20-30 min) gegeben werden. Ausgehend von 1,90 m² KOF ergeben sich als übliche Erhaltungsdosis 47,5 – 57 mg je Einzelgabe. Basierend auf einer Gabe maximal alle 7 Tage ergeben sich maximal 52,1 Gaben im Jahr.

Die Behandlungsdauer wird vom Arzt festgelegt und richtet sich nach dem Zustand des Patienten und nach dem gewählten Therapieschema. Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Vinorelbin nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen werden.

Gemcitabin

Laut Fachinformation ist Gemcitabin nicht zur Behandlung von rrcHL zugelassen (5). Laut aktuellen Leitlinien kann in palliativer Therapieintention Gemcitabin (Off-Label Use) eingesetzt werden (10). Die empfohlene Dosis für Gemcitabin in Monotherapie beträgt 1.000 mg/m² KOF als 30-minütige intravenöse Infusion an Tag 1, 8 und 15 alle 4 Wochen (5). Basierend auf einer Gabe alle 4 Wochen ergeben sich bei 3 Behandlungstagen pro Zyklus 39 Gaben im Jahr. Ausgehend von 1,90 m² KOF ergeben sich 1.900 mg je Einzelgabe und 5.700 mg je Zyklus alle 4 Wochen.

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in den Fachinformationen von Gemcitabin nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen werden.

Bendamustin

Laut Fachinformation ist Bendamustin nicht zur Behandlung von rrcHL zugelassen (6). Laut aktuellen Leitlinien kann in palliativer Therapieintention Bendamustin (Off-Label Use) eingesetzt werden (10). In einer Phase II Studie beträgt die empfohlene Dosis für Bendamustin 120 mg/m² KOF als intravenöse Infusion über 30 Minuten an Tag 1 und 2 alle 4 Wochen (17). Basierend auf einer Gabe alle 4 Wochen ergeben sich bei 2 Behandlungstagen pro Zyklus 26 Gaben im Jahr. Ausgehend von 1,90 m² KOF ergeben sich für erwachsene Patienten 228 mg je Einzelgabe und 456 mg je Zyklus alle 4 Wochen.

Etoposid

Laut Fachinformation ist Etoposid (Etoposid) zur Behandlung des HL bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten (6). Die empfohlene Dosis von Etoposid bei erwachsenen Patienten

beträgt 50 bis 100 mg/m²/Tag an Tag 1 bis 5 oder 100 bis 120 mg/m² an den Tagen 1, 3 und 5 alle 3 bis 4 Wochen in Kombination mit anderen Arzneimitteln, die für die zu behandelnde Erkrankung angezeigt sind. Etoposid wird als langsame intravenöse Infusion (meist über einen Zeitraum von 30 bis 60 Minuten) angewendet. Für die vorliegende Bewertung wird auf eine Dosierung von 100 mg/m² an 3 Tagen in einem 21-Tage Zyklus zurückgegriffen. Ausgehend von 1,90 m² KOF ergeben sich 190 mg Etoposid je Einzelgabe und 570 mg je Zyklus alle 3 Wochen. Basierend auf einer Gabe alle drei Wochen ergeben sich maximal 17,4 Zyklen mit jeweils drei Behandlungstagen im Jahr.

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Etoposid nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen werden.

Lenalidomid

Laut Fachinformation ist Lenalidomid nicht zur Behandlung von rrcHL zugelassen (8). Laut aktuellen Leitlinien kann in palliativer Therapieintention Lenalidomid (Off-Label Use) eingesetzt werden (9). In einer Studie mit Patienten mit rrcHL wurde Lenalidomid in einer Dosierung von 25 mg/Tag über 21 Tage eines 28-Tage Zyklus verabreicht (18).

Strahlentherapie

Laut aktuellen Leitlinien sollen Patienten in fortgeschrittenen Stadien, die eine vorausgegangene Polychemotherapie erhalten haben und bei denen eine Indikation für eine additive Strahlentherapie besteht, mit einer Dosis von 30 Gray (Gy) bestrahlt werden (9, 10). Es wird daher von einer Bestrahlung von 30 Gy ausgegangen. Bei einer angenommenen täglichen Bestrahlung mit Einzeldosen zwischen 1,8–2,0 Gray und fünf Behandlungen pro Woche ergibt sich eine Behandlungsdauer von etwa 2–4 Wochen und 15 bis 17 Behandlungstagen je Zyklus.

Pädiatrische Patienten

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Pembrolizumab

Gemäß Fachinformation ist Pembrolizumab (KEYTRUDA®) als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen HL bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren und Erwachsenen nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt (1). Pembrolizumab wird bei pädiatrischen Patienten als intravenöse Infusion über 30 Minuten in einer Dosierung von 2 mg/kg KG einmal alle drei Wochen (21-tägiger Zyklus) gegeben. Ausgehend von 16,2 kg bis 67 kg KG ergäben sich je Gabe 32,4 mg bis 134,0 mg.

Angaben zum Behandlungsmodus der zVT***Brentuximab Vedotin***

Laut Fachinformation ist die Recommended Phase II Dose (RP2D) von Brentuximab Vedotin bei pädiatrischen Patienten wie bei Erwachsenen 1,8 mg/kg KG, was alle drei Wochen intravenös über einen Zeitraum von 30 Minuten gegeben wird über insgesamt 4 Zyklen (2, 19). Ausgehend von 16,2 kg bis 67 kg KG ergäben sich je Gabe 29,2 mg bis 120,6 mg.

Brentuximab Vedotin + Bendamustin

Für die Kombinationstherapie mit Brentuximab Vedotin wird eine Dosierung von 90 mg/m² Bendamustin an den Tagen 1 und 2 eines 21-tägigen Zyklus für 3 bis zu 6 Zyklen empfohlen (11). Für pädiatrische Patienten ergeben sich ausgehend von der bestimmten Spanne der KOF von 0,67 m² bis 1,81 m² demnach für Bendamustin 60,3 mg bis 162,9 mg je Einzelgabe und entsprechend 120,6 mg bis 325,8 mg je Zyklus alle 3 Wochen. Für Brentuximab Vedotin ergäben sich wie bei der Monotherapie ausgehend von 16,2 kg bis 67 kg KG je Gabe 29,2 mg bis 120,6 mg.

Nivolumab

Laut Fachinformation ist Nivolumab als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären cHL bei Erwachsenen nach einer auto-SZT und Behandlung mit Brentuximab Vedotin indiziert (13). Die empfohlene Dosis beträgt für Erwachsene Patienten mit cHL 240 mg Nivolumab alle 2 Wochen. Für pädiatrischen Patienten gibt es derzeit keine Empfehlung. In einem Fallbericht wurde der dort beschriebene 7-jährige Patient mit einer Dosierung von 3 mg/kg behandelt, was alle zwei Wochen intravenös über einen Zeitraum von 60 Minuten gegeben wurde (12). Basierend auf einer Gabe alle 2 Wochen ergeben sich 26,1 Gaben im Jahr. Ausgehend von 16,2 kg bis 67 kg KG ergibt sich ein Verbrauch von je Gabe 48,6 mg - 201 mg.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 und Tabelle 3-23 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 3-20 und 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) – erwachsene Patienten

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 (KEYTRUDA®) (Monotherapie)	Erwachsene Patienten mit rrcHL, nach Versagen einer auto- SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt	21-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 200 mg wird 1 x alle 3 Wochen als i. v. Infusion über 30 Minuten gegeben (1). oder 42-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 400 mg wird 1 x alle 6 Wochen als i. v. Infusion über 30 Minuten gegeben (1).	17,4 ^a oder 8,7 ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Brentuximab Vedotin	Erwachsene Patienten mit rrcHL, nach Versagen einer auto- SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt	1,8 mg/kg 1x alle 3 Wochen als i. v. Infusion über 30 Minuten (mindestens 8, maximal 16 Zyklen/Jahr)	8-16
Vinblastinsulfat		4–6 mg/m ² KOF parenteral (max. alle 7 Tage)	52,1 ^a
Vinorelbin		25 bis 30 mg/m ² KOF einmal pro Woche	52,1 ^a
Gemcitabin		1.000 mg/m ² KOF als i. v. Infusion über 30 Minuten an Tag 1, 8 und 15 alle 4 Wochen	39 ^a
Bendamustin		120 mg/m ² KOF als i. v. Infusion über 30 Minuten an Tag 1 und 2 alle 4 Wochen	26 ^a
Etoposid		100 mg/m ² KOF an den Tagen 1, 3 und 5 alle 3 Wochen	52,2 ^a
Lenalidomid		25 mg/Tag über 21 Tage eines 28-Tage Zyklus	273 ^a

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Strahlentherapie		1 Zyklus	15-17 ^a
<p>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.</p> <p>a: Es handelt sich um eine rechnerische Darstellung auf Basis der Jahrestherapie</p> <p>auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; i. v.: intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; rrcHL: rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom</p>			

Tabelle 3-23: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – pädiatrische Patienten

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 (KEYTRUDA®) (Monotherapie)	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	21-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 2 mg/kg KG wird 1 x alle 3 Wochen als i. v. Infusion über 30 Minuten gegeben.	17,4 ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Brentuximab Vedotin	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	1,8 mg/kg am ersten Tag eines 21-tägigen Zyklus als i. v. Infusion über 30 Minuten über insgesamt 4 Zyklen	4
Brentuximab Vedotin + Bendamustin		21-Tage-Zyklus: 1,8 mg/kg <u>Brentuximab Vedotin</u> am ersten Tag und 90 mg/m ² KOF <u>Bendamustin</u> an den Tagen 1 und 2 für 3 bis zu 6 Zyklen	Brentuximab Vedotin: 3-6 Bendamustin: 6-12
Nivolumab		3 mg/kg alle 2 Wochen über 60 Minuten	26,1 ^a

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<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</p> <p>auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; i. v.: intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; rrcHL: rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom</p>			

Da für die meisten der genannten Therapien keine maximale Behandlungsdauer angegeben wird, beziehen sich die Berechnungen dieser Therapien auf einen Betrachtungszeitraum von einem Jahr (365 Tage).

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 und Tabelle 3-25 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. 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 3-24: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – erwachsene Patienten

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)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) (Monotherapie)	Erwachsene Patienten mit rrcHL, nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt	21-Tage-Zyklus: 17,4 ^a	200 mg; 2 Durchstechflaschen à 100 mg	17,4 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 3.480 mg
		oder 42-Tage-Zyklus: 8,7 ^a	oder 400 mg; 4 Durchstechflaschen à 100 mg	oder 8,7 Zyklen x 4 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 3.480 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Brentuximab Vedotin	Erwachsene Patienten mit rrcHL, nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt	8–16	138,6 mg 3 Durchstechflaschen à 50 mg	8–16 Zyklen x 3 Durchstechflaschen à 50 mg, Gesamtverbrauch = 24–48 Durchstechflaschen à 50 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 1.200 mg– 2.400 mg
		52,1	7,6-11,4 mg 1– 2 Durchstechflaschen à 10 ml 1 mg/l	52,1 Zyklen x 1–2 Durchstechflaschen à 10 ml, Gesamtverbrauch = 52,1-104,2 Durchstechflaschen à 10 ml Jahresdurchschnittsverbrauch: 521-1.042 mg

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)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Vinorelbin		52,1 ^a	47,5-57,0 mg 1 Durchstechflasche á 50 mg/l– 1 Durchstechflasche á 50 mg/l plus 1 Durchstechflasche á 10 mg/l)	52,1 Zyklen x 1 Durchstechflaschen à 50 mg/l, Gesamtverbrauch = 52,1 Durchstechflaschen à 50 mg/l bis 52,1 Zyklen x 1 Durchstechflasche á 50 mg/l plus 1 Durchstechflasche á 10 mg/l, Gesamtverbrauch = 52,1 Durchstechflaschen à 50 mg/l plus 52,1 Durchstechflaschen á 10 mg/l Jahresdurchschnittsverbrauch: 2.605 mg-3.126 mg
Gemcitabin		39 ^a	1.900 mg 2 Durchstechflaschen á 1.000 mg	13 Zyklen x 3 Behandlungstage x 2 Durchstechflaschen á 1.000 mg Gesamtverbrauch = 78 Durchstechflaschen à 1.000 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 78.000 mg
Bendamustin		26 ^a	228 mg 2 Durchstechflaschen á 100 mg plus 2 Durchstechflaschen á 25 mg	26 Zyklen x 2 Durchstechflaschen á 100 mg plus 2 Durchstechflaschen á 25 mg, Gesamtverbrauch = 52 Durchstechflaschen à 100 mg plus 52 Durchstechflaschen á 25 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 6.500 mg
Etoposid		52,2 ^a	190 mg 1 Durchstechflasche á 200 mg	17,4 Zyklen x 1 Durchstechflaschen á 200 mg

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

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)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
				x 3 Behandlungstage je Zyklus, Gesamtverbrauch = 52,2 Durchstechflaschen à 200 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 10.440 mg
Lenalidomid		273 ^a	25 mg 1 Hartkapsel á 25 mg	13 Zyklen x 21 Behandlungstage x 1 Hartkapsel á 25 mg Gesamtverbrauch = 273 Hartkapseln à 25 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 6.825 mg
Strahlentherapie		15-17 ^a	1,8-2 Gy	30 Gy (15-17 Bestrahlungssitzungen)
<p>a: Es handelt sich um eine rechnerische Darstellung auf Basis der Jahrestherapie. Es wird mit gerundeten Werten gerechnet.</p> <p>auto-SZT; autologe Stammzelltransplantation; Gy: Gray; l: Liter; mg: Milligramm; rrcHL: rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom</p>				

Tabelle 3-25: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – pädiatrische Patienten

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)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) (Monotherapie)	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	21-Tage-Zyklus: 17,4 Tage ^a	2 mg/kg; Kinder 3 bis < 4 Jahre (16,2 kg): 32,4 mg Kinder 17 bis < 18 Jahre (67 kg): 134,0 mg 1-2 Durchstechflaschen à 100 mg	17,4 Zyklen x 1-2 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 17,4–34,8 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 1.740-3.480 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Brentuximab Vedotin	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	4	1,8 mg/kg; Kinder 3 bis < 4 Jahre (16,2 kg): 29,2 mg Kinder 17 bis < 18 Jahre (67 kg): 120,6 mg 1-3 Durchstechflaschen á 50 mg	4 Zyklen x 1-3 Durchstechflaschen à 50 mg, Gesamtverbrauch = 4-12 Durchstechflaschen à 50 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 200-600 mg

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)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Brentuximab Vedotin + Bendamustin		3-6	Brentuximab Vedotin: 1,8 mg/kg; Kinder 3 bis < 4 Jahre (16,2 kg): 29,2 mg Kinder 17 bis < 18 Jahre (67 kg): 120,6 mg 1-3 Durchstechflaschen á 50 mg	Brentuximab Vedotin: 3 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 50 mg, Gesamtverbrauch = 3 Durchstechflaschen à 50 mg 6 Zyklen x 3 Durchstechflaschen à 50 mg, Gesamtverbrauch = 18 Durchstechflaschen à 50 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 150 mg-900 mg
		6-12	Bendamustin: 90 mg/m ² ; Kinder 3 bis < 4 Jahre (0,67 m ²): 60,3 mg Kinder 17 bis < 18 Jahre (1,81 m ²): 162,9 mg 3 Durchstechflaschen á 25 mg– 1 Durchstechflasche á 100 mg plus 3 Durchstechflaschen á 25 mg	Bendamustin: 3 Zyklen x 2 x 3 Durchstechflaschen à 25 mg, Gesamtverbrauch = 18 Durchstechflaschen à 25 mg 6 Zyklen x 2 x 1 Durchstechflasche á 100 mg plus 3 Durchstechflaschen à 25 mg, Gesamtverbrauch = 12 Durchstechflaschen á 100 mg plus 36 Durchstechflaschen á 25 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 450 mg– 2.100 mg
Nivolumab		26,1 ^a	3 mg/kg; Kinder 3 bis < 4 Jahre (16,2 kg): 48,6 mg Kinder 17	26,1 Zyklen x 1 Durchstechflasche á 100 mg bis 2 Durchstechflaschen á 100 mg plus 1

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)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			bis < 18 Jahre (67 kg): 201 mg 1 Durchstechflasche á 100 mg bis 2 Durchstechflaschen á 100 mg plus 1 Durchstechflasche á 40 mg	Durchstechflasche á 40 mg Gesamtverbrauch = 26,1 Durchstechflaschen á 100 mg bis 52,2 Durchstechflaschen á 100 mg plus 26,1 Durchstechflaschen á 40 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 2.610 mg-7.308 mg
<p>a: Es handelt sich um eine rechnerische Darstellung auf Basis der Jahrestherapie. Es wird mit gerundeten Werten gerechnet.</p> <p>auto-SZT; autologe Stammzelltransplantation; kg: Kilogramm; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; rrcHL: rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 und Tabelle 3-25 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)

Die Berechnungen zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient basieren für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT auf den offiziellen Angaben zur Dosierung in den Fachinformationen der berücksichtigten Arzneimittel (1-8) sowie gegebenenfalls den in Publikationen verwendeten und empfohlenen Therapieschemata (9-12) und der Zyklen pro Patient und Jahr.

Generell wurde für das fixdosierte Pembrolizumab der Verbrauch pro Gabe (Zyklus) mit der Anzahl der Zyklen pro Jahr multipliziert. Daraus ergibt sich der Jahresdurchschnittsverbrauch.

Bei Arzneimitteln, bei denen eine patientenindividuelle Dosierung anhand der KOF oder des KG erfolgt, wurden zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient statistische Angaben zur durchschnittlichen Körpergröße und –gewicht des Mikrozensus 2017 hinzugezogen (14) und auf Basis der Formel nach Du Bois und Du Bois berechnet (15). Dies

entspricht auch der vom G-BA akzeptierten Vorgehensweise. Hierbei werden die Berechnungen zur Dosierung auf die durchschnittliche KOF und das über die Altersgruppen gewichtete mittlere Durchschnittsgewicht standardisiert (20). Für die Berechnung des Verbrauchs wird eine durchschnittliche KOF für Frauen und Männer insgesamt berechnet.

In Deutschland liegt, wie vom Mikrozensus 2017 ermittelt, die durchschnittliche Körpergröße bei 172 cm. Für das durchschnittliche KG wird 77,0 kg aufgeführt (14).

Die Kalkulation der Körperoberfläche O erfolgte in Bezug auf das Gewicht G und die Körpergröße H anhand der folgenden Formel (15):

$$O = G^{0,425} \times H^{0,725} \times 0,007184$$

$$O(\text{♀/♂}) = 77,0^{0,425} \times 172^{0,725} \times 0,007184$$

$$O(\text{♀/♂}) = 1,900566219 \text{ m}^2$$

Daraus ergibt sich die durchschnittliche KOF von 1,90 m² für Frauen und Männer, mit der der Jahresdurchschnittsverbrauch ermittelt werden kann.

Bei den KOF-abhängig verabreichten Arzneimitteln Vinorelbin, Gemcitabin, Bendamustin und Etoposid werden zunächst die benötigten Dosen mittels der durchschnittlichen KOF für Frauen und Männer errechnet (1,90 m², siehe vorheriger Abschnitt). Auf Basis dieser ermittelten Dosis werden die entsprechenden Packungsgrößen, unter Berücksichtigung eines eventuell anfallenden Verwurfs, ausgewählt und mit den Behandlungstagen pro Jahr multipliziert. Bei den Arzneimitteln, die in einer Dosisspanne verabreicht werden können, wurde jeweils das obere und untere Ende der Spanne dargestellt und für beide Enden berechnet. Ebenso wurden für die Minimal- und Maximaldosis die jeweiligen benötigten Packungsgrößen ausgewählt.

Für die Verbrauchs- und Kostenberechnungen bei den pädiatrischen Patienten wird, entsprechend dem Vorgehen aus anderen Nutzenbewertungen (21), eine Spanne ermittelt, in diesem Dossier basierend auf der durchschnittlichen KOF von Kindern von 3 bis < 4 Jahre (Untergrenze) und der durchschnittlichen KOF junger erwachsenen Patienten von 17 bis < 18 Jahre (Obergrenze). Die Angaben zu den durchschnittlichen KOF werden aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 - Körpermaße der Bevölkerung“ entnommen. Kinder von 3 bis < 4 Jahre sind im Durchschnitt 1,01 m groß und 16,2 kg schwer (14). Die obere Spanne wird aus jungen erwachsenen Patienten im Alter von 17 bis < 18 Jahre gebildet, welche im Mittel 1,74 m groß sind und 67 kg wiegen (14).

$$O = G^{0,425} \times H^{0,725} \times 0,007184$$

$$O(3-<4\text{Jahre}) = 16,2^{0,425} \times 101^{0,725} \times 0,007184$$

$$O(3-<4\text{Jahre}) = 0,666105778 \text{ m}^2$$

$$O(17-<18\text{Jahre}) = 16,2^{0,425} \times 101^{0,725} \times 0,007184$$

$$O(17-<18\text{Jahre}) = 1,806534749 \text{ m}^2$$

Die KOF für Kinder von 3 bis < 4 Jahre entspricht gemäß der Formel von Dubois $0,67 \text{ m}^2$, für 17 bis < 18 Jährige, $1,81 \text{ m}^2$. Daraus ergibt sich für die pädiatrischen Patienten eine Spanne der KOF von $0,67 \text{ m}^2$ bis $1,81 \text{ m}^2$. Für das Gewicht wird ein identisches Vorgehen dargestellt, demnach ergibt sich eine Spanne für das KG von 16,2 kg bis 67 kg.

Erwachsene Patienten

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels

Pembrolizumab

Pembrolizumab wird bei Erwachsenen in einer Dosierung von 200 mg einmal alle drei Wochen oder von 400 mg einmal alle sechs Wochen gegeben. Pro 21-Tage-Zyklus werden zwei Durchstechflaschen á 100 mg Pembrolizumab und pro 42-Tage-Zyklus vier Durchstechflaschen benötigt. Bei 8,7 bzw. 17,4 Zyklen pro Jahr beläuft sich der jährliche Gesamtverbrauch auf 3.480 mg und entsprechend auf 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg Pembrolizumab pro erwachsenem Patient.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Brentuximab Vedotin

Brentuximab Vedotin wird in einer Dosierung von 1,8 mg/kg KG alle drei Wochen intravenös verabreicht. Bei einem Patienten mit einem durchschnittlichen KG von 77,0 kg werden demnach pro Therapiezyklus 138,6 mg Brentuximab Vedotin verabreicht, was drei Durchstechflaschen á 50 mg entspricht. Bei mindestens 8, maximal 16 Zyklen/Jahr pro Patient beträgt der Jahresverbrauch 1.200 mg–2.400 mg (24–48 Durchstechflaschen).

Vinblastinsulfat

Die übliche Dosis von Vinblastinsulfat beträgt 4-6 mg/m². Ausgehend von $1,90 \text{ m}^2$ KOF ergeben sich als übliche Erhaltungsdosis 7,6 mg–11,4 mg je Einzelgabe. Für eine Gabe werden folglich jeweils eine bis zwei Durchstechflaschen á 10 mg benötigt. Basierend auf einer Gabe maximal alle 7 Tage ergeben sich 52,1 Gaben im Jahr und somit ein Jahresverbrauch von 521 mg–1.042 mg und entsprechend 52,1–104,2 Durchstechflaschen.

Vinorelbin

Vinorelbin wird in einer Dosierung von 25–30 mg/m² KOF einmal wöchentlich als intravenöse Infusion gegeben. Ausgehend von $1,90 \text{ m}^2$ KOF ergeben sich als übliche Erhaltungsdosis 47,5 mg–57 mg je Einzelgabe, was einer Durchstechflasche á 50 mg/ml bzw. einer Durchstechflasche á 50 mg/ml plus einer Durchstechflasche á 10 mg/ml entspricht. Basierend auf maximal 52,1 Gaben im Jahr ergibt sich ein Jahresverbrauch von 2.605–3.126 mg und entsprechend 52,1 Durchstechflaschen à 50 mg/l bis 52,1 Durchstechflaschen à 50 mg/l plus 52,1 Durchstechflaschen á 10 mg/l.

Gemcitabin

Die empfohlene Dosis für Gemcitabin beträgt 1.000 mg/m² als intravenöse Infusion an Tag 1, 8 und 15 alle 4 Wochen. Ausgehend von $1,90 \text{ m}^2$ KOF werden pro Behandlungstag 1.900 mg,

was zwei Durchstechflaschen à 1.000 mg entspricht, benötigt. Bei 13 Zyklen pro Jahr (= 39 Behandlungstage) ergibt sich demnach ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 78.000 mg und entsprechend ein Gesamtverbrauch von 78 Durchstechflaschen á 1.000 mg.

Bendamustin

Die empfohlene Dosis für Bendamustin beträgt 120 mg/m² als intravenöse Infusion an Tag 1 und 2 alle vier Wochen. Ausgehend von 1,90 m² KOF werden pro Behandlungstag 228 mg verabreicht, was zwei Durchstechflaschen á 100 mg plus zwei Durchstechflaschen á 25 mg entspricht. Bei 26 Zyklen pro Jahr ergibt sich demnach ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 6.500 mg und entsprechend ein Gesamtverbrauch von 52,1 Durchstechflaschen à 100 mg plus 52,1 Durchstechflaschen á 25 mg.

Etoposid

Ausgehend von einer Dosierung von 100-120 mg/m² an den Tagen 1, 3 und 5 alle 3 Wochen und einer durchschnittlichen KOF von 1,90 m² werden 190 mg Etoposid je Einzelgabe benötigt. Dies entspricht einem Verbrauch von einer Durchstechflasche à 200 mg pro Gabe. Basierend auf einer Gabe alle drei Wochen ergeben sich maximal 17,4 Gaben mit jeweils drei Behandlungstagen im Jahr. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 10.440 mg und einem Gesamtverbrauch von 52,2 Durchstechflaschen à 200 mg pro Patient pro Jahr.

Lenalidomid

Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg/Tag über 21 Tage eines 28-Tage Zyklus verabreicht, was einer Hartkapsel á 25 mg über 21 Tage eines 28-Tage Zyklus entspricht. Bei 13 Zyklen pro Jahr beläuft sich der jährliche Gesamtverbrauch auf 6.825 mg pro Patient und entsprechend 273 Hartkapseln á 25 mg pro Jahr.

Strahlentherapie

Es wird von einer Bestrahlung von 30 Gy (fraktioniert in 1,8 bis 2,0 Gy Bestrahlungen, d. h. 15 bis 17 Termine) ausgegangen.

Pädiatrische Patienten

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels

Pembrolizumab

Pembrolizumab wird bei pädiatrischen Patienten in einer Dosierung von 2 mg/kg KG einmal alle drei Wochen gegeben. Das durchschnittliche KG von Kindern von 3 bis < 4 Jahre beträgt 16,2 kg (Untergrenze), das von jungen Erwachsenen von 17 bis < 18 Jahren 67 kg (Obergrenze). Dies entspricht 32,4 mg–134 mg Pembrolizumab je 21-Tage-Zyklus und entsprechend ein bis zwei Durchstechflaschen á 100 mg Pembrolizumab pro 21-Tage-Zyklus benötigt. Bei 17,4 Zyklen pro Jahr beläuft sich der jährliche Gesamtverbrauch auf 1.740 mg–3.480 mg und entsprechend 17,4 bis 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg Pembrolizumab pro pädiatrischem Patient.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Brentuximab Vedotin

Brentuximab Vedotin wird in einer Dosierung von 1,8 mg/kg KG alle drei Wochen intravenös verabreicht. Bei pädiatrischen Patienten mit einem durchschnittlichen KG von 16,2 kg–67,0 kg werden demnach pro Therapiezyklus 29,2 mg–120,6 mg Brentuximab Vedotin verabreicht, was einer bis drei Durchstechflaschen á 50 mg entspricht. Bei insgesamt 4 Zyklen pro pädiatrischem Patient beträgt der Jahresverbrauch 200 mg–600 mg (4–12 Flaschen).

Brentuximab Vedotin + Bendamustin

Für die Kombinationstherapie mit Brentuximab Vedotin bei pädiatrischen Patienten werden für Bendamustin bei einer Dosierung von 90 mg/m² und bei einer durchschnittlichen KOF von 0,67 m²–1,81 m² pro Behandlungstag 60,3 mg–162,9 mg, was drei Durchstechflaschen á 25 mg bis einer Durchstechflasche á 100 mg plus drei Durchstechflaschen á 25 mg entspricht. Bei 3–6 Zyklen mit zwei Behandlungstagen pro Zyklus beträgt der Jahresverbrauch 450 mg–2.100 mg mit einem Gesamtverbrauch von 18 Durchstechflaschen á 25 mg bis 12 Durchstechflaschen á 100 mg plus 36 Durchstechflaschen á 25 mg.

Für Brentuximab Vedotin ergäben sich wie bei der Monotherapie ausgehend von 16,2 kg–67 kg KG je Gabe 29,2 mg–120,6 mg. Bei 3–6 Zyklen mit je einem Behandlungstag beträgt der Jahresverbrauch pro pädiatrischem Patient 150 mg–900 mg. Dies entspricht einem Gesamtverbrauch von 3–18 Durchstechflaschen á 50 mg.

Nivolumab

Nivolumab wird in einer Dosierung von 3 mg/kg KG alle 2 Wochen verabreicht. Für einen pädiatrischen Patienten werden bei einem durchschnittlichen KG von 16,2 kg–67 kg pro Behandlungstag 48,6 mg–201 mg verabreicht was eine Durchstechflasche á 100 mg bis zwei Durchstechflaschen á 100 mg plus einer Durchstechflasche á 40 mg entspricht. Bei 26,1 Zyklen pro Jahr mit je einem Behandlungstag beträgt der Jahresverbrauch pro Patient 2.610 mg–7.308 mg und einem Gesamtverbrauch von 26,1 Durchstechflaschen á 100 mg bis 52,2 Durchstechflaschen á 100 mg plus 52,2 Durchstechflaschen á 40 mg.

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

Geben Sie in Tabelle 3-26 und Tabelle 3-27 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

Fälle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-26: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie – erwachsene Patienten

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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	<u>KEYTRUDA® 100 mg</u> 1 Stück: Taxe-VK = 3.037,06 €	2.865,12 € (1,77 € ^b ; 170,17 €)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Brentuximab Vedotin	<u>ADCETRIS® 50 mg</u> 1 Stück: Taxe-VK = 3.429,04 €	3.234,71 € ^a (1,77 € ^b ; 192,56 €)
Vinblastinsulfat	<u>Vinblastinsulfat Teva® 1 mg</u> 1 Stück: Taxe-VK = 129,90 €	113,09 € ^a (1,77 € ^b ; 5,64 € ^c ; 9,40 ^d)
Vinorelbin	<u>Vinorelbin AxioNovo 10 mg/ml 50 mg</u> 10 Stück: Taxe-VK = 1.424,29 € <u>Vinorelbin AxioNovo 10 mg/ml 10 mg</u> 10 Stück: Taxe-VK = 293,74 €	1.355,45 € ^a (1,77 € ^b ; 67,07 €) 278,55 € ^a (1,77 € ^b ; 13,42 €)
Gemcitabin	<u>Gemcitabin AqVida 1.000 mg</u> 1 Stück: Taxe-VK = 102,08 €	89,69 € ^a (1,77 € ^b ; 4,32 € ^c ; 6,30 ^d)
Bendamustin	<u>Bendamustin Baxter 2,5 mg/ml 25 mg</u> 5 Stück: Taxe-VK = 402,03 € <u>Bendamustin Baxter 2,5 mg/ml 100 mg</u> 5 Stück: Taxe-VK = 1.573,68 €	350,77 € ^a (1,77 € ^b ; 18,56 €; 30,93 ^d) 1.373,97 € ^a (1,77 € ^b ; 74,23 €; 123,71)
Etoposid	<u>Etoposid Hexal 200 mg</u> <u>Infusionslösungskonzentrat</u> 1 Stück: Taxe-VK = 81,62 €	76,50 € ^a (1,77 € ^b ; 3,35 €)
Lenalidomid	<u>REVLIMID® 25 mg Hartkapseln</u> 21 Stück: Taxe-VK = 8.289,49 €	7.814,89 € (1,77 € ^b ; 472,83 €)
Strahlentherapie	1.039,84 € bis 2.079,68 €	1.039,84 € bis 2.079,68 €
a: Kosten GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte b: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V c: Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V d: Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V mg: Milligramm; ml: Milliliter; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Verkaufspreis		

Tabelle 3-27: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie – pädiatrische Patienten

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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	<u>KEYTRUDA® 100 mg</u> 1 Stück: Taxe-VK = 3.037,06 €	2.865,12 € (1,77 € ^b ; 170,17 €)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Brentuximab Vedotin	<u>ADCETRIS® 50 mg</u> 1 Stück: Taxe-VK = 3.429,04 €	3.234,71 € ^a (1,77 € ^b ; 192,56 €)
Bendamustin	<u>Bendamustin Baxter 2,5 mg/ml 25 mg</u> 5 Stück: Taxe-VK = 402,03 €	350,77 € ^a (1,77 € ^b ; 18,56 €; 30,93 ^d)
	<u>Bendamustin Baxter 2,5 mg/ml 100 mg</u> 5 Stück: Taxe-VK = 1.573,68 €	1.373,97 € ^a (1,77 € ^b ; 74,23 €; 123,71)
Nivolumab	<u>OPDIVO 10 mg/ml</u> 4 ml: Taxe-VK = 544,32 €	513,02 € ^a (1,77 € ^b ; 29,53 €)
	<u>OPDIVO 10 mg/ml</u> 10 ml: Taxe-VK = 1.344,24 €	1.268,66 € ^a (1,77 € ^b ; 73,81 €)
a: Kosten GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte b: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V c: Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V mg: Milligramm; ml: Milliliter; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Verkaufspreis		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 und Tabelle 3-27 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-26 und Tabelle 3-27 stellen die Apothekenverkaufspreise (Taxe-VK, inkl. 19 % Mehrwertsteuer [MwSt]) zu den patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Taxe-VK abzgl. der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen. Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde die Packung mit dem aktuell günstigsten Preis pro Milligramm gemäß Taxe-VK der Lauer-Taxe gewählt. Die Preisabfragen erfolgten für alle medikamentösen Therapien am 22. Januar 2021. Parallel- oder Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei der Arzneimittelversorgung sind:

- Apothekenrabatt nach § 130 Absatz (Abs.) 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V von 1,77 € je Arzneimittel
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V von 7 % auf den Herstellerabgabepreis ohne MwSt
- Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V
- Herstellerrabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Abs. 3b SGB V.

Sofern für bestimmte Wirkstoffe Festbeträge vorhanden waren, so wurden diese bei der Berechnung berücksichtigt. Es wurden nur Packungen veranschlagt, bei denen der Taxe-VK dem Festbetrag entspricht. Vom Wert des Festbetrages wurden 10 % des Herstellerabgabepreises und der Apothekenrabatt gemäß Abs. 1 § 130 SGB V abgezogen.

Basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabelle 3-24 und Tabelle 3-25) und den Arzneimittelkosten (Tabelle 3-21) werden zunächst die jährlichen Kosten der einzelnen Therapien ermittelt.

Angaben zu den Kosten der Strahlentherapie

Im Beschluss zu Trastuzumab Emtansin hat der G-BA die Kosten einer Strahlentherapie über die Fallwerte für ein bzw. zwei Quartale nach der Abrechnungsstatistik der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) quantifiziert (22). Die aktuellste Darstellung dieser Honorarumsätze im Detail bezieht sich auf das 4. Quartal 2018 und listet einen durchschnittlichen Honorarumsatz für Strahlentherapie von 1.039,84 € je Patient (23). Der Quantifizierung des G-BA folgend entspricht das Kosten für ein bzw. zwei Quartale von 1.039,84 € bis 2.079,68 €, was entsprechend als Kosten der Strahlentherapie angenommen wurde.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-28 und 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 Fachinformation 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 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – erwachsene Patienten

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	Erwachsene Patienten mit rrcHL, nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	17,4 bzw. 8,7
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	17,4 bzw. 8,7
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Brentuximab Vedotin	Erwachsene Patienten mit rrcHL, nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt	Vollständiger Blutstatus (EBM-Ziffer 32122)	1	8-16
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	8-16
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	8-16
Vinblastinsulfat		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen	1	52,1

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
		parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)		
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	52,1
		Leukozytenzählung (EBM-Ziffer 32036)	1	52,1
Vinorelbin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	52,1
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	52,1
Gemcitabin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	39
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	39
Bendamustin		Vollständiger Blutstatus (EBM-Ziffer 32122)	1	13
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	26
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	26
Etoposid		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	52,2
		Vollständiger Blutstatus (EBM-Ziffer 32122)	1	17,4
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	52,2

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
Lenalidomid		entfällt	-	-
Strahlentherapie		entfällt	-	-
auto-SZT; autologe Stammzelltransplantation; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; rrcHL: rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom				

Tabelle 3-29: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) pädiatrische Patienten

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	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	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	17,4
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Brentuximab Vedotin	Pädiatrische Patienten ab 3 Jahren mit rrcHL, nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT	Vollständiger Blutstatus (EBM-Ziffer 32122)	1	4
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	4
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	4

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
Brentuximab Vedotin (in Kombination mit Bendamustin)	nicht in Frage kommt	Vollständiger Blutstatus (EBM-Ziffer 32122)	1	3-6
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	3-6
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	3-6
Bendamustin (in Kombination mit Brentuximab Vedotin)		Vollständiger Blutstatus (EBM-Ziffer 32122)	<i>entfällt, da in Kombination mit Brentuximab Vedotin Blutstatus bereits erfasst wird</i>	<i>entfällt, da in Kombination mit Brentuximab Vedotin Blutstatus bereits erfasst wird</i>
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	6-12
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	6-12
Nivolumab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	26,1
		Zubereitung" Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	26,1
auto-SZT; autologe Stammzelltransplantation; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; rrcHL: rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-28 und 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 3-28 und Tabelle 3-29 aufgeführten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden auf Basis der aktuellen Fachinformationen pro Behandlung oder Episode pro Jahr zusammengestellt.

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 z. B. eine Grundpauschale für onkologische Behandlungen durch einen Facharzt), werden nicht berücksichtigt.

Entsprechend der Fachinformation von Brentuximab Vedotin, Vinblastinsulfat, Vinorelbin, Gemcitabin, Bendamustin und Etoposid ist die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern bzw. die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung notwendig (2-7).

Entsprechend der Fachinformation von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) und Nivolumab (OPDIVO®) ist die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern notwendig (1, 13).

Die Behandlung mit Pembrolizumab, Vinblastinsulfat, Vinorelbin, Gemcitabin, Bendamustin und Etoposid erfolgt als intravenöse Kurzzeitinfusion (1, 3, 5-7). Die Behandlung mit Brentuximab Vedotin und Nivolumab erfolgt als intravenöse Infusion über 60 Minuten (2, 13).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-30 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-28 und 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
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	71,00 €
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	81,00 €
Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,36 €
Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	7,45 €
Vollständiger Blutstatus (EBM-Ziffer 32122)	1,10 €
Leukozytenzählung (EBM-Ziffer 32036)	0,25 €
EBM: einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung	

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 einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) herangezogen und aufgeführt (24).

Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern/Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung

Für die Kostendarstellung der Herstellung parenteraler Lösungen wurde die Hilfstaxe Anlage 3 herangezogen (25). Für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 71,00 €/je Einheit abrechnungsfähig; für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 81,00 €/je Einheit abrechnungsfähig (25).

Infusionszeiten

Für eine Infusion mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten ist gemäß EBM-Ziffer 02100 ein Betrag von 7,45 € abrechnungsfähig. Bei Infusionen von mindestens 60 Minuten Dauer ist gemäß EBM-Ziffer 02101 ein Betrag von 18,36 € abrechnungsfähig (24).

Vollständiger Blutstatus

Für einen vollständigen Blutstatus mittels automatisierter Verfahren, inkl. Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozytenzählung, Leukozytenzählung, Thrombozytenzählung, sowie der mechanisierten Zählung der Neutrophilen, Eosinophilen, Basophilen, Lymphozyten und Monozyten (EBM-Ziffer 32122) sind 1,10 € abrechnungsfähig (24).

Leukozytenzählung

Für die quantitative Bestimmung der Leukozytenzahl mittels physikalischer oder chemischer Messung oder Zellzählung sind 0,25 € abrechnungsfähig (24).

Geben Sie in Tabelle 3-31 und Tabelle 3-32 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-28 und Tabelle 3-29 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-30 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) 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) – erwachsene Patienten

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
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit rrcHL, nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	617,70 €- 1.235,40 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	64,82 €- 129,63 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	682,52 €- 1.365,03 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Brentuximab Vedotin	Erwachsene Patienten mit rrcHL, nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt	Vollständiger Blutstatus (EBM-Ziffer 32122)	8,80 €- 17,60 €
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	568,00 €- 1.136,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	146,88 €- 293,76 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	723,68 €- 1.447,36 €
Vinblastinsulfat		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	4.220,10 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	388,15 €
		Leukozytenzählung (EBM-Ziffer 32036)	13,03 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	4.621,27 €

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
Vinorelbin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	4.220,10 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	388,15 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	4.608,25 €
Gemcitabin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	3.159,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	290,55 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	3.449,55 €
Bendamustin		Vollständiger Blutstatus (EBM-Ziffer 32122)	14,30 €
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2.106,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	193,70 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	2.314,00 €
Etoposid		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	4.228,20 €
		Vollständiger Blutstatus (EBM-Ziffer 32122)	19,14 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	388,89 €

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
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	4.636,23 €
Lenalidomid		entfällt	entfällt
Strahlentherapie		entfällt	entfällt
auto-SZT; autologe Stammzelltransplantation; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; rrcHL: rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom			

Tabelle 3-32: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) – pädiatrische Patienten

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
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pembrolizumab	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	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.235,40 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	129,63 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	1.365,03 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Brentuximab Vedotin	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	Vollständiger Blutstatus (EBM-Ziffer 32122)	4,40 €
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	284,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	73,44 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	361,84 €

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
Brentuximab Vedotin (in Kombination mit Bendamustin)		Vollständiger Blutstatus (EBM-Ziffer 32122)	3,30 €- 6,60 €
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	213,00 €- 426,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	55,08 €- 110,16 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	271,38 €- 542,76 €
Bendamustin (in Kombination mit Brentuximab Vedotin)		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	486,00 €- 972,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	44,70 €- 89,40 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	530,70 €- 1.068,00 €
Nivolumab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.853,10 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	479,20 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	2.332,30 €
auto-SZT; autologe Stammzelltransplantation; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; rrcHL: rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-33 und Tabelle 3-34 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 dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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 3-33: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) – erwachsene Patienten

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit rrcHL, nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt	21-Tage-Zyklus 99.706,18 €	21-Tage-Zyklus 129,63 €	21-Tage-Zyklus 1.235,40 €	21-Tage-Zyklus 101.071,21 €
		42-Tage-Zyklus 99.706,18 €	42-Tage-Zyklus 64,82 €	42-Tage-Zyklus 617,70 €	42-Tage-Zyklus 100.388,69 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Brentuximab Vedotin	Erwachsene Patienten mit rrcHL, nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt	77.633,04 €- 155.266,08 €	155,68 €- 311,36 €	568,00 €- 1.136,00 €	78.356,72 €- 156.713,44 €
Vinblastinsulfat		5.891,99 €- 11.783,98 €	401,17 €	4.220,10 €	10.513,26 €- 16.405,25 €
Vinorelbin		7.061,89 €- 8.513,14 €	388,15 €	4.220,10 €	11.670,14 €- 13.121,39 €
Gemcitabin		6.995,82 €	290,55 €	3.159,00 €	10.445,37 €
Bendamustin		18.260,53 €	208,00 €	2.106,00 €	20.574,53 €
Etoposid		3.993,30 €	408,03 €	4.228,20 €	8.629,53 €
Lenalidomid		101.593,57 €	0 €	0 €	101.593,57 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Strahlentherapie		1.039,84 €- 2.079,68 €	0 €	0 €	1.039,84 €- 2.079,68 €
auto-SZT; autologe Stammzelltransplantation; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; rrcHL: rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom Quelle: (26)					

Tabelle 3-34: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) – pädiatrische Patienten

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab	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	21-Tage-Zyklus 49.853,09 €- 99.706,18 €	21-Tage-Zyklus 129,63 €	21-Tage-Zyklus 1.235,40 €	21-Tage-Zyklus 51.218,12 €- 101.071,21 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Brentuximab Vedotin	Pädiatrische Patienten ab 3 Jahren mit rrcHL, nach Versagen einer auto-SZT oder nach	12.938,84 €- 38.816,52 €	77,84 €	284,00 €	13.300,68 €- 39.178,36 €
Brentuximab Vedotin (in Kombination mit Bendamustin)	mindestens zwei voran-	9.704,13 €- 58.224,78 €	55,08 €- 110,16 €	213,00 €- 426,00 €	9.972,21 €- 58.760,94 €
Bendamustin (in Kombination mit	mindestens zwei voran-	1.374,66 €- 6.046,85 €	44,70 €- 96,00 €	486,00 €- 972,00 €	1.905,36 €- 7.114,85 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Brentuximab Vedotin)	gegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt				
Brentuximab Vedotin + Bendamustin		11.078,79 €- 64.271,63 €	99,78 €- 206,16 €	699,00 €- 1.398,00 €	11.877,57 €- 65.875,79 €
Nivolumab		33.112,03 €- 79.613,87 €	479,20 €	1.853,10 €	35.444,32 €- 81.946,17 €
auto-SZT; autologe Stammzelltransplantation; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; rrcHL: rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom Quelle: (26)					

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 unter Kodierung A untersuchte Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) umfasst die Patientenpopulation der Erwachsenen und Kinder und Jugendlichen ab 3 Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt (1).

Die der Zulassung zugrundeliegenden Studien KEYNOTE 204 und KEYNOTE 051 umfassen die gesamte Patientenpopulation und entsprechen dem bundesdeutschen Versorgungskontext.

Mit den in Abschnitt 3.2 aufgeführten Berechnungen zu Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung innerhalb der deutschen Versorgungssituation wird die GKV-relevante

Zielpopulation auf 109 bis 218 erwachsene Patienten und 9 bis 18 pädiatrische Patienten geschätzt, die mit Pembrolizumab behandelt werden können.

Für die Patienten die prinzipiell für die Behandlung mit Pembrolizumab infrage 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 den klinischen Studien KEYNOTE 204 und KEYNOTE 051 lagen die Raten der unerwünschten Ereignisse, die zu einem Studienabbruch führten, bei 13,5 % bzw. 4,5 % (siehe Modul 4 A).

Patientenpräferenzen

Obwohl durch die Zulassung von Pembrolizumab 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, erstmals eine Therapieoption zur Verfügung steht, um pädiatrische und erwachsene Patienten in der Drittlinie 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 ambulantem 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 zuverlässige 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 3.3.1 bis 3.3.6 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), Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®) (2), Vinblastinsulfat (3), Vinorelbin (4), Gemcitabin (5), Bendamustin (6), Etoposid (7), Lenalidomid (8) und Nivolumab (OPDIVO®) (13).

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der medikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden der Lauer-Taxe (Stand: 15.01.2021) entnommen. Die Kosten wurden nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte unter Berücksichtigung der Vorgaben in den Paragraphen § 130 SGB V und § 130a SGB V bestimmt.

Angaben zu den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden dem EBM (Stand: 1. Quartal 2021), der Hilfstaxe Anlage 3, und der Lauer-Taxe entnommen (24, 25). Die Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien erfolgte durch MSD unter Berücksichtigung der zuvor genannten Quellen. Für die Kostendarstellung der Herstellung parenteraler Lösungen wurde die Hilfstaxe Anlage 3 herangezogen (25).

Die Angaben zum durchschnittlichen KG und zur durchschnittlichen Körpergröße wurden vom Statistischen Bundesamt zitiert (14). Die Berechnung der durchschnittlichen KOF erfolgte auf Basis der Formel nach Du Bois und Du Bois (15).

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. Merck Sharp & Dohme B. V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2021.
2. Takeda Pharma AS. Fachinformation Brentuximab Vedotin ADCETRIS® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: September 2020.
3. TEVA GmbH. Fachinformation Vinblastinsulfat Teva® (Vinblastinsulfat) 1 mg/ml Injektionslösung. Stand: Januar 2020.
4. AxioNovo GmbH. Fachinformation vinorelbin axios 10 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2019.
5. AqVida GmbH. Fachinformation Gemcitabin AqVida 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, 1000 mg. Stand: Dezember 2018.
6. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Bendamustin Baxter 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2020.
7. Hexal AG. Fachinformation Etoposid HEXAL®. Stand: Oktober 2019.
8. Celgene Europe B.V. Fachinformation REVLIMID® (Lenalidomid) Hartkapseln. Stand: November 2020.
9. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutsche Krebshilfe e.V. (DKH). Leitlinienprogramm Onkologie: Hodgkin Lymphom – S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten“, Version 3.0. Stand: Oktober 2020. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Hodgkin/Version_3/LL_Hodgkin_Lymphom_Langversion_3.0.pdf. [Zugriff am: 21.01.2021]
10. 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: Januar 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/hodgkin-lymphom/@@view/html/index.html>. [Zugriff am: 21.01.2021]
11. LaCasce A, Bociek RG, Matous J, Sawas A, Caimi P, Ansell SM, et al. Brentuximab Vedotin in Combination with Bendamustine for Patients with Hodgkin Lymphoma who are Relapsed or Refractory after Frontline Therapy. *Blood*. 2014;124(21):293-.
12. Foran AE, Nadel HR, Lee AF, Savage KJ, Deyell RJ. Nivolumab in the Treatment of Refractory Pediatric Hodgkin Lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2017;39(5):e263-e6.
13. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO® (Nivolumab) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2020.
14. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg) - Ergebnisse des Mikrozensus 2017. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>. [Zugriff am: 09.02.2021]

15. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition. 1989;5(5):303-11.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: CD30+ Hodgkin-Lymphom mit erhöhtem Rezidiv oder Progressionsrisiko). Stand: 19. Januar 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2835/2017-01-19_AM-RL-XII_Brentuximab-Vedotin_D-253_BAnz.pdf. [Zugriff am: 02.11.2020]
17. Moskowitz AJ, Hamlin PA, Jr., Perales MA, Gerecitano J, Horwitz SM, Matasar MJ, et al. Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol. 2013;31(4):456-60.
18. Böll B, Borchmann P, Topp MS, Hänel M, Reiners KS, Engert A, et al. Lenalidomide in patients with refractory or multiple relapsed Hodgkin lymphoma. Br J Haematol. 2010;148(3):480-2.
19. Chen R, Palmer JM, Martin P, Tsai N, Kim Y, Chen BT, et al. Results of a Multicenter Phase II Trial of Brentuximab Vedotin as Second-Line Therapy before Autologous Transplantation in Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(12):2136-40.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eribulin. Stand: 19. April 2012. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1925/2012-04-19_AM-RL-XII_Eribulin_TrG.pdf. [Zugriff am: 02.11.2020]
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Tisagenlecleucel (akute lymphatische B-Zell-Leukämie). Stand: 07. März 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5623/2019-03-07_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel-ALL_D-376_TrG.pdf. [Zugriff am: 02.11.2020]
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Trastuzumab Emtansin. Stand: 19. Juni 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2853/2014-06-19_AM-RL-XII_Trastuzumab-Emtansin_2014-01-01-D-084_TrG.pdf. [Zugriff am: 02.11.2020]
23. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Honorarbericht für das vierte Quartal 2018. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/Honorarbericht_Quartal_4_2018.pdf. [Zugriff am: 21.01.2021]
24. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1. Quartal 2021. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1_Quartal_2021.pdf. [Zugriff am: 22.01.2021]
25. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand: 15. Dezember 2020. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertr

[aege/hilfstaxe/2020-12 Anlage 3 zur Hilfstaxe gueltig ab 15.12.2020.pdf](#). [Zugriff am: 27.01.2021]

26. MSD Sharp & Dohme GmbH. Schritte zur Berechnung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3. 2021.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation 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.

Für das vorliegende Dossier maßgebliches Anwendungsgebiet

Klassisches Hodgkin-Lymphom (HL)

KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren und Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt (1).

Anforderungen an die Diagnostik

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.

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

Die Therapie 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.

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.

Zulassungsstudie KEYNOTE-204

Die Patienten erhielten Pembrolizumab in einer Dosierung von 200 mg alle 3 Wochen bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität oder bis zum bestätigten Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zu einem Maximum von 35 Zyklen.

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

Eine Dosisanpassung ist für Patienten ≥ 65 Jahre nicht erforderlich. Die Daten von Patienten ≥ 65 Jahren sind zu begrenzt, um daraus Rückschlüsse auf die Population mit klassischem HL zu ziehen. Die Daten hinsichtlich einer Monotherapie mit Pembrolizumab bei Patienten in der Altersgruppe ≥ 75 Jahre mit reseziertem Stadium-III-Melanom sowie MSI-H- oder dMMR CRC, hinsichtlich der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem RCC mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib, hinsichtlich einer Kombination mit Chemotherapie bei Patienten mit metastasierendem NSCLC sowie hinsichtlich einer Erstlinienbehandlung mit Pembrolizumab (mit oder ohne Chemotherapie) bei Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbaren rezidivierendem HNSCC sind begrenzt.

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® bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist, abgesehen von Kindern und Jugendlichen mit klassischem HL, nicht erwiesen.

Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten

Patienten mit folgenden Erkrankungen waren von den klinischen Studien ausgeschlossen: aktiven ZNS-Metastasen; Patienten mit ECOG Performance Status ≥ 2 (außer bei Urothelkarzinom und RCC); HIV-Infektion, Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion; aktiven, systemischen Autoimmunerkrankungen; interstitieller Lungenkrankheit, einer früheren Pneumonitis, die eine systemische Kortikosteroidbehandlung erforderte oder schwerer Überempfindlichkeit gegen einen anderen monoklonalen Antikörper in der Anamnese; laufender 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 Bilirubin 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.

Zulassungsstudie KEYNOTE-204:

Kontrollierte Studie bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom (HL).

Patienten mit aktiver, nicht-infektiöser Pneumonitis, einer allogenen HSZT innerhalb der letzten 5 Jahre (oder > 5 Jahre, aber mit Symptomen einer GVHD), aktiver

Autoimmunerkrankung, einer Erkrankung, die eine Immunsuppression erforderte oder einer aktiven Infektion, die eine systemische Therapie erforderte, waren für die Studie nicht geeignet.

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.

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.

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. 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.

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, und gemäß Anhang IIC – Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu machen sind (2).

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 [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs 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.

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.

Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels gem. Anhang IID

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) 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 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 (irARs).

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 Informationsmaterial für den Patienten sollte folgendes beinhalten:

- Informationsbroschüre für den Patienten
- Patientenpass

Schwerpunkthinhalte der Informationsbroschüre für den Patienten und dem Patientenpass:

- Eine Beschreibung der wesentlichen Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen (irARs), 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.
- Hinweise darauf, dass es wichtig ist, dass der Patient die Patientenkarte immer bei sich trägt und ihn bei allen anderen Arztbesuchen dem medizinischen Fachpersonal vorlegt, z. B. bei medizinischem Notfallpersonal.

Der Pass erinnert den Patienten an wichtige Symptome, die sofort dem Arzt oder medizinischem Fachpersonal mitgeteilt werden müssen. Weiterhin besteht auf dem Pass die Möglichkeit, die Kontaktdaten des behandelnden Arztes einzutragen. Außerdem enthält der Pass 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 3-35: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung

Beschreibung	Fällig am
<p>1. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie-P087 einreichen: Eine klinische Phase-II-Studie mit MK-3475 (Pembrolizumab) bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem (R/R) klassischem Hodgkin Lymphom (HL) – Abschließender Studienbericht</p>	3Q 2021
<p>2. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie-P204 einreichen: Eine randomisierte, offene klinische Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab mit Brentuximab-Vedotin bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom (HL) – Abschließender Studienbericht</p>	4Q 2025
<p>3. Der Nutzen von Biomarkern hinsichtlich der Vorhersage der Wirksamkeit von Pembrolizumab sollte weiter untersucht werden, insbesondere:</p> <p>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 NSCLC (P001, P010, P024 und P042) sowie zu HNSCC (KN040) und in der Studie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium II nach Resektion (KN716) gewonnen wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Genom-Analysen mittels Sequenzierung des gesamten Exoms („Whole-Exome-Sequencing“) und/oder RNA-Sequenzierung (z. B. Nanostring-RNA-Gen-Signatur) • Immunhistochemischer Nachweis von PD-L2 • Daten zu RNA und zum proteomischen Serum-Profil 	<p>2Q 2020 4Q 2021 4Q 2024</p>

Beschreibung	Fällig am
4. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Der Zulassungsinhaber muss den Studienbericht für P361 einreichen: Eine randomisierte, kontrollierte klinische Phase-III-Studie mit Pembrolizumab mit oder ohne Platin-basierter Kombinationschemotherapie versus Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom – Studienbericht	4Q 2020
5. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht mit den RFS/DMFS und OS Daten für KN054 einreichen: Eine klinische Phase-III-Studie mit Pembrolizumab (MK-3475 bei Patienten nach vollständiger Resektion eines Hochrisiko-Melanoms [Tumorstadium-III]) – Abschließender Studienbericht	4Q 2023
6. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie P426 einreichen: Eine randomisierte, offene Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab (MK-3475) in Kombination mit Axitinib versus Sunitinib-Monotherapie als Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Nierenzellkarzinoms (RCC)	3Q 2021
7. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie KN177 einreichen: Eine Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Pembrolizumab-Monotherapie versus global anerkannter Standardtherapien des CRC bei Patienten mit lokal bestätigtem dMMR- oder MSI-H-mutationspositiven, nicht resezierbaren oder metastasierenden CRC, die vorher keine Chemotherapie für ihr nicht resezierbares oder metastasierendes CRC erhalten hatten	3Q 2021
<p>CRC: Kolorektalkarzinom; DMFS: fernmetastasenfreies Überleben; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; HL: Hodgkin-Lymphom; HNSCC: Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region; IHC: immunhistochemisch; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; OS: Gesamtüberleben; PAES: Post-authorisation Efficacy Study; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PD-L2: Programmed Cell Death-Ligand 2; RCC: Nierenzellkarzinom; RFS: rezidivfreies Überleben; RNA: Ribonukleinsäure; R/R: rezidivierend oder refraktär</p>	

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 3-36 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.

Tabelle 3-36: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken: Immunvermittelte Nebenwirkungen		
Immunvermittelte Nebenwirkungen (einschließlich immunvermittelter Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Nephritis und Endokrinopathien)	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Das Risiko einer immunvermittelten Nebenwirkung (einschließlich immunvermittelter Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Nephritis und Endokrinopathien), 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. <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Schulungs- und Informationsmaterial für Patienten 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> <p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zielgerichteter Fragebogen für spontane Nebenwirkungsmeldungen nach Markteinführung <p>Weitere Pharmakovigilanz einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sicherheitsüberwachung in allen laufenden, vom Zulassungsinhaber gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige potentielle Risiken		
Bei malignen hämatologischen Erkrankungen: erhöhtes Risiko für schwere Komplikationen bei Patienten mit allogener Stammzelltransplantation, die zuvor mit Pembrolizumab behandelt wurden	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. <p>Keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> <p>Weitere Pharmakovigilanz einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sicherheitsüberwachung in den laufenden HL-Studien (KN087, KN204)
Graft-versus-Host-Krankheit (GVHD) nach Gabe von Pembrolizumab bei Patienten mit einer allogenen Stammzelltransplantation in der Krankengeschichte	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> GVHD nach Gabe von Pembrolizumab bei Patienten mit einer allogenen Stammzelltransplantation in der Krankengeschichte ist im Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p>

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	Keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.	Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> Sicherheitsüberwachung in allen laufenden, vom Zulassungsinhaber gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten
GVHD: Graft-versus-Host-Krankheit; HL: Hodgkin-Lymphom 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.

3.4.5 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.

Dosierung

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 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.

Aufschub der Dosierung oder Absetzen der Therapie (siehe auch Abschnitt 4.4)

Dosisreduktionen von KEYTRUDA® werden nicht empfohlen. Zum Nebenwirkungsmanagement ist die Behandlung mit KEYTRUDA® zu unterbrechen oder dauerhaft abzusetzen, wie in Tabelle 3-37 beschrieben.

Tabelle 3-37: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad	Modifikation der Behandlung
Pneumonitis	Grad 2	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	Grad 3 oder Grad 4 oder wiederholt Grad 2	dauerhaftes Absetzen
Kolitis	Grad 2 oder Grad 3	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	Grad 4 oder wiederholt Grad 3	dauerhaftes Absetzen
Nephritis	Grad 2 mit einer > 1,5 bis ≤ 3-fachen Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	Grad ≥ 3 mit > 3-facher Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)	dauerhaftes Absetzen
Endokrinopathien	Grad-2-Nebenniereninsuffizienz und -Hypophysitis	Unterbrechung der Behandlung, bis die Nebenwirkungen mit Hormonsubstitution kontrolliert sind
	Grad-3- oder Grad-4-Nebenniereninsuffizienz oder -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 bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben* 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	Hypothyreose kann mit Substitutionstherapie ohne Unterbrechung der Behandlung kontrolliert werden.

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad	Modifikation der Behandlung
Hepatitis HINWEIS: Zur Behandlung von Patienten mit RCC unter Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib mit Erhöhungen der Leberenzyme, siehe Dosierungsanweisungen unten im Anschluss an diese Tabelle.	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 bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	Grad \geq 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 \geq 50 %igen und \geq 1 Woche anhaltendem Anstieg von AST oder ALT	dauerhaftes Absetzen
Hautreaktionen	Grad-3- oder bei Verdacht auf Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	Grad-4- oder bestätigte(s) SJS oder -TEN	dauerhaftes Absetzen
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Je nach Schweregrad und Art der Nebenwirkung (Grad 2 oder Grad 3)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	Grad-3- oder Grad-4-Myokarditis Grad-3- oder Grad-4-Enzephalitis Grad-3- oder Grad-4-Guillain-Barré-Syndrom	dauerhaftes Absetzen
	Grad 4 oder wiederholt Grad 3	dauerhaftes Absetzen
Infusionsbedingte Reaktionen	Grad 3 oder Grad 4	dauerhaftes Absetzen
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. * Die Behandlung mit KEYTRUDA ist dauerhaft abzusetzen, wenn die behandlungsbedingte Toxizität innerhalb von 12 Wochen nach Gabe der letzten Dosis von KEYTRUDA nicht auf Grad 0 - 1 abklingt, oder wenn die Kortikosteroid-Dosis innerhalb von 12 Wochen nicht auf \leq 10 mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert werden kann. ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; dl: Deziliter; l: Liter; mg: Milligramm; mmol: Millimol; SJS: Stevens-Johnson-Syndrom; TEN: toxische epidermale Nekrolyse; ULN: oberer Normwert		

Die Sicherheit einer Wiederaufnahme der Therapie mit Pembrolizumab bei Patienten, die zuvor eine immunvermittelte Myokarditis hatten, ist nicht bekannt.

Die Behandlung mit KEYTRUDA® als Monotherapie oder als Kombinationstherapie ist bei Grad-4- oder wiederholt auftretenden Grad-3-immunvermittelten-Nebenwirkungen dauerhaft abzusetzen, sofern in Tabelle 3-37 nicht anders festgelegt.

Bei Grad-4-hämatologischer-Toxizität ist nur bei Patienten mit klassischem HL die Therapie mit KEYTRUDA® bis zur Besserung der Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 zu unterbrechen.

Patienten, die mit KEYTRUDA® behandelt werden, müssen den Patientenpass erhalten und müssen über die Risiken von KEYTRUDA® informiert werden.

Art der Anwendung

KEYTRUDA® ist zur intravenösen Anwendung bestimmt. Es muss als Infusion über 30 Minuten gegeben werden. KEYTRUDA® darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion gegeben werden.

Bei Anwendung in Kombination sind die Fachinformationen der jeweiligen begleitenden Therapeutika zu berücksichtigen. Bei Gabe von KEYTRUDA® als Teil einer Kombinationstherapie mit intravenöser Chemotherapie, sollte KEYTRUDA® zuerst gegeben werden.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Immunvermittelte Nebenwirkungen

Immunvermittelte Nebenwirkungen, einschließlich schwerer Fälle mit teils tödlichem Ausgang, traten bei Patienten unter Pembrolizumab auf. 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. Immunvermittelte Nebenwirkungen können gleichzeitig in mehr als einem Organsystem auftreten.

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 sich die Nebenwirkung auf Grad 1 oder weniger bessert 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 wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet (siehe Abschnitt 4.8). 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- oder wiederholt Grad-3-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 (siehe Abschnitt 4.8). 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 Nebenniereninsuffizienz, Hypophysitis, Typ-1-Diabetes-mellitus, diabetischer Ketoazidose, Hypothyreose und Hyperthyreose wurden unter Behandlung mit Pembrolizumab beobachtet.

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

Nebenniereninsuffizienz (primäre und sekundäre) wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Hypophysitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab ebenfalls berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz und einer Hypophysitis (einschließlich einer Unterfunktion der Hypophyse) überwacht und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Sofern klinisch indiziert, sollten Kortikosteroide zur Behandlung der Nebenniereninsuffizienz und andere Hormone zur Substitution gegeben werden. Die Therapie mit Pembrolizumab sollte bei Grad-2-Nebenniereninsuffizienz oder -Hypophysitis unterbrochen werden, bis diese mit Hormonsubstitutionstherapie unter Kontrolle ist. Bei Grad-3- oder Grad-4-Nebenniereninsuffizienz oder symptomatischer Hypophysitis sollte Pembrolizumab unterbrochen oder dauerhaft abgesetzt werden. 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-1-Diabetes-mellitus, einschließlich diabetischer Ketoazidose, wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Hyperglykämie sowie auf andere Anzeichen und Symptome von Diabetes überwacht werden. Bei Typ-1-Diabetes sollte Insulin gegeben werden. Bei Fällen von Typ-1-Diabetes in Verbindung mit Grad ≥ 3 Hyperglykämie oder Ketoazidose 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. Hypothyreose wird bei Patienten mit HNSCC und vorheriger Strahlentherapie häufiger berichtet. Die Patienten sollten 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. Die Schilddrüsenfunktion sowie die Hormonspiegel sollten überwacht werden, um eine angemessene Hormonsubstitution sicherzustellen.

Bei Patienten mit Grad-3- oder Grad-4-Endokrinopathien, die sich auf Grad 2 oder weniger gebessert haben und die, falls angezeigt, mit Hormonsubstitutionstherapie unter Kontrolle sind, kann eine Wiederaufnahme der Therapie mit Pembrolizumab nach Ausschleichen der Kortikosteroidtherapie, falls notwendig, erwogen werden. Ansonsten sollte die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Nebenwirkungen an der Haut

Immunvermittelte schwere Hautreaktionen wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten hinsichtlich verdächtiger schwerer Hautreaktionen überwacht werden und andere Ursachen schwerer Hautreaktionen sollten ausgeschlossen werden. Entsprechend des Schweregrads der Nebenwirkung sollte die Gabe von Pembrolizumab bei Grad-3-Hautreaktionen bis zur Besserung auf Grad ≤ 1 unterbrochen oder bei Grad-4-Hautreaktionen dauerhaft abgesetzt werden und Kortikosteroide sollten gegeben werden.

Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Verdacht auf SJS oder TEN sollte die Gabe von Pembrolizumab unterbrochen und der Patient zur Beurteilung und Behandlung an eine entsprechende medizinische Fachabteilung überwiesen werden. Bei Bestätigung des Verdachts auf SJS oder TEN sollte Pembrolizumab dauerhaft abgesetzt werden.

Vorsicht ist geboten, wenn die Anwendung von Pembrolizumab bei einem Patienten in Betracht gezogen wird, bei dem bereits unter einer vorhergehenden Behandlung mit anderen immunstimulierenden Arzneimitteln zur Krebsbehandlung eine schwere oder lebensbedrohliche Nebenwirkung an der Haut auftrat.

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Folgende weitere klinisch relevante immunvermittelte Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien oder nach Markteinführung berichtet: Uveitis, Arthritis, Myositis, Myokarditis, Pankreatitis, Guillain-Barré-Syndrom, Myasthenie-Syndrom, hämolytische Anämie, Sarkoidose, Enzephalitis, Myelitis und Vaskulitis.

Entsprechend des Schweregrads und der Art der Nebenwirkung sollte die Therapie mit Pembrolizumab bei Grad-2- oder Grad-3-Ereignissen 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 sich die Nebenwirkung auf Grad 1 oder weniger bessert 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-Nebenwirkung.

Bei Grad-3- oder Grad-4-Myokarditis, -Enzephalitis oder -Guillain-Barré-Syndrom ist Pembrolizumab dauerhaft abzusetzen.

Bei mit PD-1-Inhibitoren behandelten Patienten wurde im Postmarketing-Umfeld eine Abstoßung von soliden Organtransplantaten beobachtet. Die Behandlung mit Pembrolizumab kann das Abstoßungsrisiko bei Empfängern solider Organtransplantate erhöhen. Bei diesen Patienten sollte der Nutzen der Behandlung mit Pembrolizumab gegen das Risiko einer möglichen Organabstoßung abgewogen werden.

Komplikationen bei allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen (allo-HSZT)

Allo-HSZT nach Behandlung mit Pembrolizumab

Bei Patienten mit klassischem HL, die sich nach einer vorangegangenen Therapie mit Pembrolizumab einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen, wurden Fälle von „Graft-versus-Host-Krankheit“ (GVHD) und Lebervenenverschlusskrankheit (VOD, *veno-occlusive disease*) beobachtet. Bis weitere Daten zur Verfügung stehen sollten der potenzielle Nutzen einer allo-HSZT und das potenziell erhöhte Risiko transplantationsbedingter Komplikationen von Fall zu Fall sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.

Allo-HSZT vor Behandlung mit Pembrolizumab

Bei Patienten mit einer allo-HSZT in der Krankengeschichte wurde nach einer Behandlung mit Pembrolizumab akute GVHD, einschließlich GVHD mit tödlichem Ausgang berichtet. Patienten mit einer GVHD nach ihrer Transplantation könnten ein erhöhtes Risiko für eine GVHD nach einer Behandlung mit Pembrolizumab haben. Der Nutzen einer Behandlung mit Pembrolizumab sollte gegen das Risiko einer möglichen GVHD bei Patienten mit einer allo-HSZT in der Krankengeschichte abgewogen werden.

Infusionsbedingte Reaktionen

Schwere infusionsbedingte Reaktionen, einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen und Anaphylaxie, wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Infusion sollte bei Grad-3- oder Grad-4-Infusionsreaktionen gestoppt und Pembrolizumab dauerhaft abgesetzt werden. Patienten mit Grad-1- oder Grad-2-Reaktion auf die Infusion können Pembrolizumab unter engmaschiger Überwachung weiter erhalten; eine Prämedikation mit Antipyretika und Antihistaminika kann erwogen werden.

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 einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei einigen Patienten wurde nach Gabe von Pembrolizumab über Schwindel und 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 der Infusion

- 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.
- Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt, sobald es verdünnt ist, umgehend verwendet werden. Die verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden. Bei nicht sofortiger Anwendung, wurde die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch von KEYTRUDA® für 96 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Der Aufbewahrungszeitraum von 96 Stunden kann bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (bei oder unter 25 °C) umfassen. Nach Aufbewahrung im Kühlschrank müssen die Durchstechflaschen und/oder Infusionsbeutel vor der Anwendung auf Raumtemperatur gebracht werden. In der verdünnten Lösung können transluzente bis weiße proteinartige Partikel zu sehen sein. 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 Infusionsleitung 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 Zubereitung der Infusion

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt, sobald es verdünnt ist, umgehend verwendet werden. Die verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden. Bei nicht sofortiger Anwendung wurde die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch von KEYTRUDA[®] für 96 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Der Aufbewahrungszeitraum von 96 Stunden kann bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (bei oder unter 25 °C) umfassen. 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).

Nicht einfrieren.

Im Originalkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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.

Die in den Abschnitten 3.4.1 und 3.4.5 enthaltenen Informationen entstammen ausschließlich der zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dossiers aktuell genehmigten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA[®] (1). 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 (siehe Abschnitt 3.4.7).

Die in den Abschnitten 3.4.2 und 3.4.3 enthaltenen Informationen entstammen ausschließlich dem zum Zeitpunkt der Erstellung des Dokuments aktuell genehmigten EPAR (Anhang II) (siehe Abschnitt 3.4.7) (2).

Die in Abschnitt 3.4.4 enthaltenen Informationen entstammen ausschließlich dem zum Zeitpunkt der Erstellung des Dokuments aktuell genehmigten Risk Management Plan (siehe Abschnitt 3.4.7) (3).

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. Merck Sharp & Dohme B. V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA[®] (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2021.
2. European Medicines Agency (EMA). EPAR (Anhang II): KEYTRUDA[®]. 2021.
3. Merck Sharp & Dohme B. V. NL-Haarlem. Risikomanagement-Plan (RMP) Pembrolizumab. Version number: 30.0. Stand: 20. Januar 2021.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-38 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-38 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-38: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	keine		

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

In der aktuell gültigen Fachinformation mit dem Stand März 2021 (1) sind keine zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen angeführt, die zur Anwendung von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) erforderlich sind.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-38, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-38 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Merck Sharp & Dohme B. V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2021.