IQWiG-Berichte – Nr. 1151

Pembrolizumab (klassisches Hodgkin-Lymphom; Erwachsene, Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A21-35
Version: 1.0
Stand: 29.06.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Pembrolizumab (klassisches Hodgkin-Lymphom; Erwachsene, Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

31.03.2021

Interne Auftragsnummer

A21-35

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0
Fax: +49 221 35685-1
E-Mail: berichte@iqwig.de
Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jochem Potenberg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Selver Altin
- Lars Beckmann
- Reza Fathollah-Nejad
- Charlotte Hecker
- Thomas Kaiser
- Sabine Ostlender
- Inga Overesch
- Daniela Preukschat

Schlagwörter

Pembrolizumab, Hodgkin-Krankheit, Nutzenbewertung, NCT02684292, NCT02332668

Keywords

Pembrolizumab, Hodgkin Disease, Benefit Assessment, NCT02684292, NCT02332668

Inhaltsverzeichnis

Seite

Abbildungsverzeichnis ..... **v**
Tabellenverzeichnis ..... **vi**
Abkürzungsverzeichnis ..... **viii**
1 Hintergrund **1**
1.1 Verlauf des Projekts **1**
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung **1**
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments **2**
2 Nutzenbewertung **3**
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung **3**
2.2 Fragestellung **11**
2.3 Fragestellung 1: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom **13**
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool 13
2.3.1.1 Eingeschlossene Studien 13
2.3.1.2 Studiencharakteristika 14
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen 27
2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte 27
2.3.2.2 Verzerrungspotenzial 31
2.3.2.3 Ergebnisse 33
2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren 39
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens 39
2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene 40
2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen 43
2.4 Fragestellung 2: Kinder ≥ 3 Jahre und Jugendliche mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom **44**
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool 44
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen 49
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens 49
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung **50**
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie **51**
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) **51**
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation 51
3.1.2 Therapeutischer Bedarf 51

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ... 51
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ... 57
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ... 57
3.2.1 Behandlungsdauer ... 58
3.2.2 Verbrauch ... 59
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 60
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ... 60
3.2.5 Jahrestherapiekosten ... 60
3.2.6 Versorgungsanteile ... 61
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung ... 62
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete ... 62
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 62
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen ... 64
4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung ... 65
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 69
5 Literatur ... 71
Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen ... 76
Anhang B Suchstrategien ... 83
Anhang C Ergänzende Angaben zur Charakterisierung der Studie KEYNOTE 204 ... 84
C.1 Angaben zum Studienverlauf ... 84
C.2 Angaben zu antineoplastischen Vortherapien ... 85
C.3 Angaben zu Folgetherapien ... 86
Anhang D Ergänzende Darstellung von Ergebnissen ... 89
D.1 Ergänzende Darstellung zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ... 89
D.2 Ergänzende Darstellung zum Endpunkt B-Symptome ... 90
D.3 Ergänzende Darstellung zu immunvermittelten SUEs und schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ... 91
Anhang E Kaplan-Meier-Kurven ... 92
Anhang F Charakterisierung der Studie KEYNOTE 051 ... 93
Anhang G Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen) ... 96

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung) 52
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte), Studie KEYNOTE 204, 2. Datenschnitt (16.01.2020) 92

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments 2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab 4
Tabelle 3: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens 10
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab 11
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin 14
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin 15
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin 17
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin 22
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin, relevante Teilpopulation 23
Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin 26
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin 28
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin 32
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin 34
Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin 41
Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Therapie nach Maßgabe des Arztes 43
Tabelle 16: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens 50
Tabelle 17: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens 63
Tabelle 18: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation 64
Tabelle 19: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr 65
Tabelle 20: Häufige UEs (Gesamtpopulation / Teilpopulation) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin 76
Tabelle 21: Häufige SUEs (Gesamtpopulation / Teilpopulation) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin 79
Tabelle 22: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) (Gesamtpopulation / Teilpopulation) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin 80

Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs (Gesamtpopulation / Teilpopulation) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin 81
Tabelle 24: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin (Studie KEYNOTE 204; Gesamtpopulation) 84
Tabelle 25: Häufige antineoplastische Vortherapien – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin (Studie KEYNOTE 204; Gesamtpopulation) 85
Tabelle 26: Angaben zur ersten Folgetherapie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin (Studie KEYNOTE 204; Gesamtpopulation) 86
Tabelle 27: Angaben zur SZT als Folgetherapie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin (Studie KEYNOTE 204; relevante Teilpopulation) 87
Tabelle 28: Angaben zur SZT als Folgetherapie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin (Studie KEYNOTE 204; Gesamtpopulation) 88
Tabelle 29: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin (Studie KEYNOTE 204; relevante Teilpopulation) 89
Tabelle 30: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin (Gesamtpopulation) 90
Tabelle 31: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin (Gesamtpopulation) 91
Tabelle 32: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie KEYNOTE 051 93
Tabelle 33: Charakterisierung der Intervention – Studie KEYNOTE 051 95

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
allo-SZT	allogene Stammzelltransplantation
auto-SZT	autologe Stammzelltransplantation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
cHL	klassisches Hodgkin-Lymphom
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EORTC QLQ C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EPAR	European public assessment report
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GHSG	German Hodgkin Study Group
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
Gy	Gray
HDCT	Hochdosis-Chemotherapie
HL	Hodgkin-Lymphom
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IWG	International Working Group
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KOF	Körperoberfläche
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PD-L1	Programmed Cell Death Ligand 1
PFS	progressionsfreies Überleben
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)

Abkürzung	Bedeutung
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.03.2021 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.03.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie bei folgenden Patientinnen und Patienten: Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom (cHL) nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht infrage kommt. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um eine Indikationserweiterung von Pembrolizumab auf Kinder und Jugendliche (ab der 3. Therapielinie) sowie auf die 3. Therapielinie bei Erwachsenen. Vor dieser Erweiterung des Anwendungsgebietes wurde Pembrolizumab bereits für erwachsene Patientinnen und Patienten nach einer vorangegangenen Behandlung mit Brentuximab Vedotin bewertet (Dossierbewertung A17-23). Dieses bereits bewertete Anwendungsgebiet ist nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugelassenen Anwendungsgebiet zwischen 2 Patientengruppen unterschieden. Für die Bewertung ergeben sich hieraus 2 Fragestellungen, deren jeweilige Indikation und zweckmäßige Vergleichstherapie in Tabelle 2 dargestellt sind.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab

Frage-stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]
1	erwachsene Patientinnen und Patienten[b] mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt	eine Therapie nach Maßgabe des Arztes[c]
2	Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt	eine Therapie nach Maßgabe des Arztes[d]

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Erwachsene Patientinnen und Patienten im bereits bewerteten Anwendungsgebiet (Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach einer auto-SZT und Behandlung mit Brentuximab Vedotin, oder nach Versagen einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin wenn eine auto-SZT nicht infrage kommt; siehe Dossierbewertung A17-23; Beschluss und Tragende Gründe des G-BA) sind nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist das neu hinzugekommene Anwendungsgebiet gemäß der Indikationserweiterung maßgeblich.
c. folgende Behandlungsoptionen werden als Komparatoren im Rahmen einer klinischen Studie als adäquat erachtet: Strahlentherapie, Brentuximab Vedotin, Vinblastin, Vinorelbin, Gemcitabin, Bendamustin, Lenalidomid, Etoposid sowie nach erreichter Remission auto-SZT oder allo-SZT
d. Keine Arzneimitteltherapien und Therapieempfehlungen, ausgenommen Procarbazin, sind zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen zugelassen. Im Rahmen einer klinischen Studie werden folgende Behandlungsoptionen als adäquate Komparatoren erachtet: Chemotherapie (jeweils geeignete Induktions- und Hochdosis-Chemotherapieschemata), Bestrahlung, Stammzelltransplantationen (auto-SZT oder allo-SZT; nach erreichter Remission), Brentuximab Vedotin, Immun-Checkpoint-Inhibitoren: Nivolumab

allo: allogene; auto: autologe; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SZT: Stammzelltransplantation

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende Bezeichnungen für die Patientenpopulationen der 2 Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem cHL
- Fragestellung 2: Kinder ≥ 3 Jahre und Jugendliche mit rezidivierendem oder refraktärem cHL

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Fragestellung 1: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom

Studienpool und Studiendesign

Der Studienpool der Nutzenbewertung von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 1 besteht aus der RCT KEYNOTE 204 und stimmt mit dem Studienpool des pU überein. In der Studie KEYNOTE 204 wurde Pembrolizumab mit Brentuximab Vedotin verglichen, sodass diese Studie ausschließlich dazu geeignet ist, Aussagen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab für die Patientengruppe zu treffen, für welche

Brentuximab Vedotin eine geeignete Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt. Für Patientinnen und Patienten, für die gemäß Maßgabe des Arztes andere Behandlungsoptionen (z. B. Chemotherapie) geeignet sind, liegen keine Studien vor.

KEYNOTE 204

Die Studie KEYNOTE 204 ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte offene Studie zum Vergleich von Pembrolizumab gegenüber Brentuximab Vedotin, jeweils als Monotherapie.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem (Progression der Erkrankung nach zuletzt durchgeführter Therapie) oder refraktärem (ausbleibendes partielles bzw. komplettes Ansprechen nach zuletzt durchgeführter Therapie) cHL eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten sollten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses nicht für eine auto- oder allogene (allo-)Stammzelltransplantation (SZT) geeignet sein. Eine vorangegangene Behandlung mit Brentuximab Vedotin oder einem Brentuximab Vedotin-haltigen Therapieregime war vor Studieneinschluss erlaubt, sofern Patientinnen und Patienten ein partielles bzw. komplettes Ansprechen mit diesem Therapieregime erzielt hatten. Der Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten sollte einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 entsprechen.

Insgesamt wurden in der Studie KEYNOTE 204 304 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Pembrolizumab (151 Patienten) oder Brentuximab Vedotin (153 Patienten) randomisiert zugeteilt.

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

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

Für die Bewertung der Fragestellung 1 relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE 204

Für die Fragestellung 1 sind entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet ausschließlich Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem cHL relevant, die mit ≥ 2 vorangegangenen Therapien behandelt wurden. Diese relevante Teilpopulation (Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 vorangegangenen Therapien) wurde den Subgruppenanalysen des pU entnommen und umfasst 124 (82,1 % der Gesamtpopulation) Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab-Arm und 125 (81,7 % der Gesamtpopulation) Patientinnen und Patienten im Brentuximab Vedotin-Arm.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie KEYNOTE 204

Der G-BA hat eine Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt und führt in seinem Hinweis mehrere Behandlungsoptionen auf (Strahlentherapie,

Brentuximab Vedotin, Vinblastin, Vinorelbin, Gemcitabin, Bendamustin, Lenalidomid, Etoposid sowie auto- oder allo-SZT [nach erreichter Remission]). In der vom pU vorgelegten Studie KEYNOTE 204 wurde im Vergleichsarm Brentuximab Vedotin eingesetzt, eine Multikomparatorstudie zum Vergleich mehrerer Behandlungsoptionen liegt nicht vor.

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

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie KEYNOTE 204 als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für alle patientenrelevanten Endpunkte, ausgenommen Gesamtmortalität, als hoch eingestuft.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

Für die Gesamtmortalität zeigt sich für die Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Brentuximab Vedotin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik (erhoben mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer [EORTC] Quality of Life Questionnaire Core 30 [QLQ-C30])

Erschöpfung, Schmerzen und Appetitverlust

Für die Endpunkte Erschöpfung, Schmerzen und Appetitverlust zeigt sich für die relevante Teilpopulation jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Brentuximab Vedotin. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Brentuximab Vedotin.

Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhö

Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhö zeigt sich für die relevante Teilpopulation jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied

zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Brentuximab Vedotin, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Gesundheitszustand (erhoben mit der visuellen Analogskala [VAS] des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions [EQ-5D])

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mit der VAS des EQ-5D liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zur Brentuximab Vedotin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß, unerklärbarer Gewichtsverlust)

Für den Endpunkt B-Symptome zeigt sich für die relevante Teilpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Brentuximab Vedotin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mit dem EORTC QLQ-C30)

Globaler Gesundheitszustand, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion und soziale Funktion

Für die Endpunkte globaler Gesundheitszustand, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion und soziale Funktion zeigt sich für die relevante Teilpopulation jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Brentuximab Vedotin. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Brentuximab Vedotin.

Kognitive Funktion

Für den Endpunkt kognitive Funktion zeigt sich für die relevante Teilpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Brentuximab Vedotin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)

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

Schwerwiegende UEs (SUEs) und Abbruch wegen UEs

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

ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu Brentuximab Vedotin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

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

Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) liegen keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu Brentuximab Vedotin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Spezifische UEs

Eine Auswahl spezifischer UEs war für die relevante Teilpopulation nicht möglich, da der pU Subgruppenanalysen (gemäß Modulvorlagen des Dossiers) nur für Endpunkte mit signifikantem Gruppenunterschied in der Gesamtpopulation darstellt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu Brentuximab Vedotin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2: Kinder ≥ 3 Jahre und Jugendliche mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom

Studienpool und Studiendesign

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für die pädiatrische Zielpopulation (Kinder ≥ 3 Jahre und Jugendliche) keine RCT zum direkten Vergleich von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Da keine direkt vergleichende RCT für die pädiatrische Zielpopulation vorliegt, führt der pU in Modul 4 A, Abschnitt weitere Untersuchungen, eine Informationsbeschaffung nach Studien jeglichen Studientyps und ohne Einschränkung der Vergleichstherapie durch. Dabei identifiziert der pU die 1-armige Studie KEYNOTE 051, die in 2 Kohorten Kinder und Jugendliche mit rezidivierendem oder refraktärem cHL in unterschiedlichen Krankheitsstadien einschließt. Mit diesen Daten will der pU die Ergebnisse bei Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche übertragen.

Die konkrete Umsetzung eines Evidenztransfers durch den pU ist aus mehreren Gründen nicht sachgerecht:

- Es liegen keine Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, der pU sucht nicht nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie.
- Die erwachsene und pädiatrische Studienpopulation unterscheiden sich dadurch, dass ein relevanter Anteil der pädiatrischen Population bereits mit Brentuximab Vedotin vorbehandelt wurde. Für erwachsene Patientinnen und Patienten, die mit Brentuximab Vedotin vorbehandelt wurden, liegt kein Zusatznutzen vor (siehe A17-23), der auf die Kinderpopulation übertragen werden könnte.

Ein Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen lässt sich somit aus dem Evidenztransfer nicht ableiten.

Ergebnisse

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern ≥ 3 Jahren und Jugendlichen mit rezidivierendem oder refraktärem cHL nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht infrage kommt, liegen keine geeigneten Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung 1: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom

In der Gesamtschau ergeben sich für Patientinnen und Patienten, für die Brentuximab Vedotin gemäß Maßgabe des Arztes eine geeignete Therapieoption darstellt, ausschließlich positive Effekte für Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für patientenberichtete Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mit dem EORTC QLQ-C30) liegen jeweils mehrere Anhaltspunkte für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegt für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden vor. Einige Daten zu Nebenwirkungen (immunvermittelte UEs, spezifische UEs) sowie Subgruppenanalysen fehlen für die relevante Teilpopulation.

Die Effekte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind aufgrund der systematisch verkürzten Beobachtungszeit (fehlende Daten nach dem 1. Behandlungsjahr) nicht quantifizierbar. Aufgrund dessen ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem cHL nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht infrage kommt, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern Brentuximab Vedotin gemäß Maßgabe des Arztes eine geeignete Therapieoption für die Patientin bzw. den Patienten darstellt.

Für Patientinnen und Patienten, für die Brentuximab Vedotin gemäß Maßgabe des Arztes keine geeignete Therapieoption darstellt, ist der Zusatznutzen von Pembrolizumab nicht belegt.

Fragestellung 2: Kinder ≥ 3 Jahre und Jugendliche mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom

In der Gesamtbetrachtung ergibt sich für Kinder ≥ 3 Jahre und Jugendliche mit rezidivierendem oder refraktärem cHL nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht infrage kommt, kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist somit für die Fragestellung 2 nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab.

Tabelle 3: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Erwachsene Patientinnen und Patienten[b] mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt	eine Therapie nach Maßgabe des Arztes	Patientinnen und Patienten für welche Brentuximab Vedotin die geeignete Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen[c]
		Patientinnen und Patienten für welche Brentuximab Vedotin nicht die geeignete Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt: Zusatznutzen nicht belegt
Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt	eine Therapie nach Maßgabe des Arztes	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Erwachsene Patientinnen und Patienten im bereits bewerteten Anwendungsgebiet (Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach einer auto-SZT und Behandlung mit Brentuximab Vedotin, oder nach Versagen einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin wenn eine auto-SZT nicht infrage kommt; siehe Dossierbewertung A17-23; Beschluss und Tragende Gründe des G-BA) sind nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist das neu hinzugekommene Anwendungsgebiet gemäß der Indikationserweiterung maßgeblich.
c. In die Studie KEYNOTE 204 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.

auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie bei folgenden Patientinnen und Patienten: Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom (cHL) nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht infrage kommt. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um eine Indikationserweiterung von Pembrolizumab auf Kinder und Jugendliche (ab der 3. Therapielinie) sowie auf die 3. Therapielinie bei Erwachsenen. Vor dieser Erweiterung des Anwendungsgebietes wurde Pembrolizumab bereits für erwachsene Patientinnen und Patienten nach einer vorangegangenen Behandlung mit Brentuximab Vedotin bewertet (siehe Dossierbewertung A17-23 [3] sowie Beschluss [4] und Tragende Gründe [5] des G-BA). Dieses bereits bewertete Anwendungsgebiet ist nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugelassenen Anwendungsgebiet zwischen 2 Patientengruppen unterschieden. Für die Bewertung ergeben sich hieraus 2 Fragestellungen, deren jeweilige Indikation und zweckmäßige Vergleichstherapie in Tabelle 4 dargestellt sind.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab

Frage-stellung	**Indikation**	**Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]**
1	erwachsene Patientinnen und Patienten[b] mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt	eine Therapie nach Maßgabe des Arztes[c]
2	Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt	eine Therapie nach Maßgabe des Arztes[d]

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Erwachsene Patientinnen und Patienten im bereits bewerteten Anwendungsgebiet (Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach einer auto-SZT und Behandlung mit Brentuximab Vedotin, oder nach Versagen einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin wenn eine auto-SZT nicht infrage kommt; siehe Dossierbewertung A17-23 [3]; Beschluss [4] und Tragende Gründe [5] des G-BA) sind nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist das neu hinzugekommene Anwendungsgebiet gemäß der Indikationserweiterung maßgeblich.
c. folgende Behandlungsoptionen werden als Komparatoren im Rahmen einer klinischen Studie als adäquat erachtet: Strahlentherapie, Brentuximab Vedotin, Vinblastin, Vinorelbin, Gemcitabin, Bendamustin, Lenalidomid, Etoposid sowie nach erreichter Remission auto-SZT oder allo-SZT
d. Keine Arzneimitteltherapien und Therapieempfehlungen, ausgenommen Procarbazin, sind zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen zugelassen. Im Rahmen einer klinischen Studie werden folgende Behandlungsoptionen als adäquate Komparatoren erachtet: Chemotherapie (jeweils geeignete Induktions- und Hochdosis-Chemotherapieschemata), Bestrahlung, Stammzelltransplantationen (auto-SZT oder allo-SZT; nach erreichter Remission), Brentuximab Vedotin, Immun-Checkpoint-Inhibitoren: Nivolumab

allo: allogene; auto: autologe; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SZT: Stammzelltransplantation

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende Bezeichnungen für die Patientenpopulationen der 2 Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem cHL
- Fragestellung 2: Kinder ≥ 3 Jahre und Jugendliche mit rezidivierendem oder refraktärem cHL

Der G-BA hat nach Eingang des Dossiers die zweckmäßige Vergleichstherapie zum 07.04.2021, gemäß der Darstellung in Tabelle 4, angepasst [6]. Die Anpassung erfolgte, da im Zulassungsverfahren eine Einschränkung des ursprünglich beantragten Anwendungsgebiets (rezidivierendes oder refraktäres cHL) auf Patientinnen und Patienten nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien, wenn ein auto-SZT nicht infrage kommt, erfolgte. In Fragestellung 1 entfiel durch die Anpassung die separate Bestimmung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientengruppe, für welche eine Hochdosis-Chemotherapie (HDCT) mit auto-SZT geeignet ist. In Fragestellung 2 ergab sich eine Änderung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie patientenindividuelle Therapie hin zu einer Therapie nach Maßgabe des Arztes. Die vorliegende Nutzenbewertung wird gemäß der angepassten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie bleibt ohne Konsequenz

Aufgrund der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Dossiereingang beziehen sich die Angaben des pU im Dossier auf die zweckmäßige Vergleichstherapie, welche ihm 2020 in einem Beratungsgespräch des G-BA mitgeteilt wurde [7].

Für die Fragestellung 1 gibt der pU an, dass er der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (eine Therapie nach Maßgabe des Arztes) folgt. Demgegenüber wählt er jedoch allein Brentuximab Vedotin als zweckmäßige Vergleichstherapie aus, was nicht einer Therapie nach Maßgabe des Arztes gemäß Festlegung des G-BA entspricht. Da der pU jedoch seine Informationsbeschaffung nicht auf Brentuximab Vedotin einschränkt und die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools (siehe Abschnitt 2.3.1) keine relevanten Studien gegenüber einer der anderen vom G-BA genannten Behandlungsoptionen (inklusive auto- bzw. allogene [allo]-SZT, die erst im Rahmen der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als Behandlungsoptionen ergänzt wurden) ergab, bleibt das Vorgehen des pU ohne Konsequenz für die Identifikation relevanter Studien. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird anhand des für die erwachsenen Patientinnen und Patienten vorliegenden Studienpools zu Brentuximab Vedotin (siehe Abschnitt 2.3.1.1) geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation (der Patientengruppe, für welche Brentuximab Vedotin eine geeignete Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt) ableiten lassen.

Für die Fragestellung 2 gibt der pU ebenfalls an, dass er der vom G-BA 2020 ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Krankheitsstadiums, des Risikos, der Art und die Dauer des Ansprechens auf die bisherige Therapie und der Toxizität der Therapie) folgt. Die sich durch die Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergebende Abweichung (patientenindividuelle Therapie vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes) bleibt für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz, da zum einen der pU seine Informationsbeschaffung nicht auf bestimmte Behandlungsoptionen einschränkt und zum anderen die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine relevanten Studien gegenüber der für die vorliegende Bewertung angepassten zweckmäßigen Vergleichstherapie ergab (siehe Abschnitt 2.3.1).

2.3 Fragestellung 1: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Pembrolizumab (Stand zum 04.01.2021)
- bibliografische Recherche zu Pembrolizumab (letzte Suche am 25.01.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Pembrolizumab (letzte Suche am 28.01.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Pembrolizumab (letzte Suche am 28.01.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab (letzte Suche am 13.04.2021), Suchstrategien siehe Anhang B

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

2.3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin

Studie	**Studienkategorie**			**Verfügbare Quellen**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	**Gesponserte Studie[a] (ja / nein)**	**Studie Dritter (ja / nein)**	**Studien-bericht (ja / nein [Zitat])**	**Register-einträge[b] (ja / nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[c] ja / nein [Zitat])**
KEYNOTE 204	ja	ja	nein	ja [8]	ja [9,10]	ja [11-13]

a. Studie, für die der pU Sponsor war.
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.
c. sonstige Quellen: EPAR

EPAR: European public assessment report; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool der Nutzenbewertung von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 1 besteht aus der RCT KEYNOTE 204 und stimmt mit dem Studienpool des pU überein. In der Studie KEYNOTE 204 wurde Pembrolizumab mit Brentuximab Vedotin verglichen, sodass diese Studie ausschließlich dazu geeignet ist, Aussagen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab für die Patientengruppe zu treffen, für welche Brentuximab Vedotin eine geeignete Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt. Für Patientinnen und Patienten, für die gemäß Maßgabe des Arztes andere Behandlungsoptionen (z. B. Chemotherapie) geeignet sind, liegen keine Studien vor.

Für die vorliegende Bewertung wird die der Fragestellung entsprechende Teilpopulation der Studie KEYNOTE 204 betrachtet. Diese umfasst Patientinnen und Patienten nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht infrage kommt. Abweichend davon zieht der pU die Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 204 zur Bewertung des Zusatznutzen von Pembrolizumab heran.

2.3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Studien-design**	**Population**	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)**	**Studiendauer**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte[a]**
KEYNOTE 204	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom[b, c], die für eine autologe oder allogene SZT nicht geeignet sind[d], mit einem ECOG-PS ≤ 1	▪ Pembrolizumab (N = 151) ▪ Brentuximab Vedotin (N = 153) Davon relevante Teilpopulation[e]: ▪ Pembrolizumab (n = 124) ▪ Brentuximab Vedotin (n = 125)	Screening: bis zu 28 Tage Behandlung: bis maximal 24 Monate oder bis Krankheitsprogression[f, g], inakzeptabler Toxizität, Auftreten interkurrenter Erkrankungen, Therapieabbruch nach Entscheidung des Arztes oder der Patientinnen und Patienten Beobachtung[h]: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Rückzug der Einwilligungserklärung, Lost to Follow-up oder Studienende	123 Studienzentren in Australien, Brasilien, Deutschland, Frankreich, Hongkong, Italien, Israel, Japan, Kanada, Neuseeland, Polen, Russland, Schweden, Südafrika, Südkorea, Tschechien, Türkei, Ukraine, Vereinigtes Königreich, USA 06/2016–laufend[i] 1. Datenschnitt[j]: 16.10.2018 2. Datenschnitt: 16.01.2020	primär: PFS und Gesamtüberleben sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte[a]

a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
b. Progression der Erkrankung oder Ausbleiben eines kompletten oder partiellen Ansprechens nach vorangegangener Therapie
c. Nachweis ≥ 1 Läsion > 15 mm im längsten Durchmesser oder > 10 mm auf der kurzen Achse gemessen in ≥ 2 Dimensionen eines Spiral CT-Scans oder eines CT / PET Scans.
d. Dieses Einschlusskriterium wurde zum 3. Amendment (16.11.2017) eingeführt. Davor war der Einschluss von Patientinnen und Patienten, die für eine auto- oder allo-SZT geeignet sind, erlaubt. Eine vorherige auto-SZT war nicht verboten. Ein relevanter Anteil der Studienpopulation (37 % in der Gesamtpopulation; 45 % in der relevanten Teilpopulation) hatte eine vorangegangene auto-SZT.
e. Die relevante Teilpopulation umfasst Patientinnen und Patienten, die mit ≥ 2 vorangegangenen Therapien (je nach Eignung entweder inklusive auto-SZT oder exklusive auto-SZT) behandelt wurden.
f. gemäß IWG Kriterien 2007
g. Bei nachgewiesener Krankheitsprogression im Interventionsarm konnte die Studienbehandlung im Ermessen der Prüfärztin bzw. des Prüfarztes beendet oder bis zur Bestätigung der Krankheitsprogression (4–6 Wochen später) bei klinisch stabilen Patientinnen und Patienten fortgesetzt werden. Klinische Stabilität war definiert als 1. fehlende Symptome einer klinisch relevanten Krankheitsprogression einschließlich der Verschlechterung von Laborwerten, 2. ausbleibende Abnahme des ECOG-PS und 3. Ausschluss einer rapiden Krankheitsprogression oder Progression des Tumors an kritischen anatomischen Stellen, welche eine dringende medizinische Intervention erfordern. Bei bestätigter Krankheitsprogression wurde die Studienbehandlung beendet. Das 1. Progressionsereignis wurde zur Erhebung des primären Endpunkts PFS berücksichtigt.
h. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.
i. Die Rekrutierung wurden abgeschlossen.
j. Dieser Datenschnitt wurde lediglich von einem externen Datenmonitoring-Komitee mit der Empfehlung, die Studie wie geplant fortzuführen, überprüft. Der Sponsor blieb für diesen Datenschnitt verblindet.

allo: allogene; auto: autologe; CT: Computertomografie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; IWG: International Working Group; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; PET: Positronenemissionstomografie; PFS: Progressionsfreies Überleben; SZT: Stammzelltransplantation; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin

Studie	Intervention	Vergleich
KEYNOTE 204	Pembrolizumab, 200 mg, i. v. alle 3 Wochen; maximal 35 Zyklen	Brentuximab Vedotin, 1,8 mg/kg KG[a], i. v. alle 3 Wochen; maximal 35 Zyklen
	Dosisanpassungen: ▪ Therapieunterbrechungen oder -abbruch aufgrund von UEs erlaubt[b]	▪ Therapieunterbrechung aufgrund von Infusionsreaktionen, Toxizität oder schwerer UEs gemäß Fachinformation ▪ Dosisreduktionen bei Neutropenie CTCAE-Grad 3–4 und peripheren Neuropathien erlaubt[c]
	Vorbehandlung erlaubt: ▪ Brentuximab Vedotin oder Brentuximab Vedotin-haltiges Therapieregime, sofern ein partielles oder komplettes Ansprechen erzielt wurde nicht erlaubt[d]: ▪ Antikörper gegen PD-1, PD-L1, PD-L2, CD137 oder CTLA-4 (einschließlich Ipilimumab) oder OX-40 sowie jegliche Antikörper bzw. Wirkstoffe, die spezifisch die T-Zell-Co-Stimulation oder den Checkpoint-Signalweg modulieren ▪ allogene SZT ≤ 5 Jahre vor Studienbeginn[e] ▪ systemische Therapie bei aktiver Autoimmunerkrankung (unter Einsatz von krankheitsmodifizierender Medikation, Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva) ≤ 2 Jahre vor Studienbeginn ▪ Chemotherapie, zielgerichtete Therapie oder Strahlentherapie (einschließlich Prüfpräparate) ≤ 4 Wochen vor Beginn der Studie oder keine Besserung von UEs (mindestens CTCAE-Grad ≤ 1) aufgrund dieser Therapien ▪ systemische Steroidtherapie (> 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) oder jegliche andere immunsuppressiven Therapien ≤ 7 Tage vor Beginn der Studienmedikation **Begleitbehandlung** erlaubt: ▪ systemische Glukokortikoide zur Behandlung von Toxizität, Kontrastmittelinfusionsreaktion oder Transfusionsreaktionen ▪ Prämedikation aufgrund infusionsbedingter Reaktionen im Interventionsarm (Diphenhydramin, 50 mg oder äquivalente Dosis eines Antihistaminikums bzw. Acetaminophen, 500–1000 mg oder äquivalente Dosis eines Analgetikums) nicht erlaubt: ▪ Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor (GM-CSF)[f] ▪ starke Inhibitoren und Induktoren von CYP3A4 oder von PGP (im Vergleichsarm)	

a. maximal 180 mg
b. Therapieunterbrechungen, die nicht im Zusammenhang mit Toxizitäten stehen (z. B. aufgrund von Operationen), waren bis zu ≤ 3 Wochen oder in Absprache mit dem Sponsor gestattet.
c. Gemäß Fachinformation sind Dosisreduktionen aufgrund von Neutropenie (CTCAE-Grad 3–4) nicht vorgesehen. Dosisreduktionen werden nicht genauer definiert.
d Jegliche nicht erlaubte Vorbehandlung ist auch als Begleitbehandlung während der Studie ausgeschlossen.
e. Bei Patientinnen und Patienten mit SZT vor > 5 Jahren durften keine Symptome einer Graft-versus-host-Reaktion vorliegen.
f. Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF) zur Behandlung von Neutropenie gemäß den Richtlinien der ASCO und den aktuellen Fachinformationen erlaubt

ASCO: American Society of Clinical Oncology; CD137: cluster of differentiation 137; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTLA-4: zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen4; CYP3A4: Cytochrom P450 3A4; i. v.: intravenös; KG: Körpergewicht; PD-1: Programmed cell death Protein1; PD-L1 / PD-L2: Programmed cell death Ligand 1 / 2; PGP: P-Glykoprotein; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SZT: Stammzelltransplantation, UE: unerwünschtes Ereignis

Die Studie KEYNOTE 204 ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte offene Studie zum Vergleich von Pembrolizumab gegenüber Brentuximab Vedotin, jeweils als Monotherapie.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem (Progression der Erkrankung nach zuletzt durchgeführter Therapie) oder refraktärem (ausbleibendes partielles bzw. komplettes Ansprechen nach zuletzt durchgeführter Therapie) cHL eingeschlossen.

Die Patientinnen und Patienten sollten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses nicht für eine auto- oder allo-SZT geeignet sein (Kriterium erst eingeführt mit 3. Amendment vom 16.11.2017).

Eine vorangegangene auto-SZT war erlaubt. Patientinnen und Patienten mit einer vorangegangenen allo-SZT wurden nur eingeschlossen, sofern die allo-SZT > 5 Jahre vor Studienbeginn erfolgt war und Patientinnen und Patienten keine Graft-versus-Host-Reaktion aufwiesen. Eine vorangegangene Behandlung mit Brentuximab Vedotin oder einem Brentuximab Vedotin-haltigen Therapieregime war vor Studieneinschluss erlaubt, sofern Patientinnen und Patienten ein partielles bzw. komplettes Ansprechen mit diesem Therapieregime erzielt hatten. Der Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten sollte einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 entsprechen.

Insgesamt wurden in der Studie KEYNOTE 204 304 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Pembrolizumab (151 Patienten) oder Brentuximab Vedotin (153 Patienten) randomisiert zugeteilt. Die Merkmale vorangegangene auto-SZT (ja vs. nein) und Erkrankungsstatus nach der Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Frührezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie vs. Spätrezidiv ≥ 12 Monate nach Erstlinientherapie) dienten dabei zur Stratifizierung.

Die Behandlung mit Pembrolizumab sowie Brentuximab Vedotin erfolgte in der Studie KEYNOTE 204 weitgehend gemäß den Angaben der Fachinformation [14,15]. In beiden Studienarmen wurde die Studienbehandlung auf maximal 35 Behandlungszyklen (ca. 2 Jahre) eingeschränkt. Gemäß Zulassung soll die Behandlung mit Pembrolizumab jedoch bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität fortgesetzt werden. In der Studie KEYNOTE 204 erhielten im Pembrolizumab-Arm 25 (16,9 %) Patientinnen und Patienten 35 Behandlungszyklen und wurden anschließend nicht weiterbehandelt. Da keine Angaben dazu vorliegen, wann diese 25 Patientinnen und Patienten ein Fortschreiten der Krebserkrankung zeigten, ist unklar wie lange die Weiterbehandlung gemäß Fachinformation gegebenenfalls hätte andauern sollen. Die Behandlung mit Brentuximab Vedotin soll ebenfalls gemäß Fachinformation bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität erfolgen und wird für Patientinnen und Patienten, die eine Stabilisierung oder Besserung der Erkrankung erreichen, auf mindestens 8 und maximal 16 Zyklen eingeschränkt. Im Rahmen der Studie KEYNOTE 204 erhielt ein geringer

Anteil der Studienpopulation > 16 Behandlungszyklen (18 [11,8 %] Patientinnen und Patienten) und 3 (2 %) Patientinnen und Patienten erreichten 35 Behandlungszyklen. Insgesamt erfolgte somit die Behandlung mit Pembrolizumab und Brentuximab Vedotin für einen geringen Anteil der Studienpopulation nicht entsprechend der Zulassung.

Des Weiteren erfolgte die Behandlung mit der Studienmedikation bis zur Krankheitsprogression gemäß der International Working Group (IWG) Kriterien 2007, dem Auftreten unzumutbarer Toxizität oder interkurrenter Erkrankungen oder Therapieabbruch nach Entscheidung des Prüfarztes bzw. des Patienten. Im Pembrolizumab-Arm konnte die Behandlung mit der Studienmedikation trotz nachgewiesener Krankheitsprogression im Ermessen der Prüfärztin bzw. des Prüfarztes bis zur nächsten bildgebenden Untersuchung (4 bis 6 Wochen später) fortgesetzt werden, sofern Patientinnen und Patienten als klinisch stabil eingestuft wurden. Bei bestätigter Krankheitsprogression wurde die Studienbehandlung beendet.

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

Für die Bewertung der Fragestellung 1 relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE 204

Für die Fragestellung 1 sind entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet ausschließlich Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem cHL relevant, die mit ≥ 2 vorangegangenen Therapien behandelt wurden. In der Studie KEYNOTE 204 wurden jedoch auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die nur mit einer vorangegangenen Chemotherapie behandelt wurden (und für die, falls sie vor dem 3.Amendment eingeschlossen wurden, ggf. noch eine auto-SZT infrage kommt). Für die vorliegende Nutzenbewertung werden deshalb die Ergebnisse für die relevante Teilpopulation den Subgruppenanalysen des pU entnommen (Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 vorangegangenen Therapien). Die relevante Teilpopulation umfasst 124 (82,1 % der Gesamtpopulation) Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab-Arm und 125 (81,7 % der Gesamtpopulation) Patientinnen und Patienten im Brentuximab Vedotin-Arm.

Abweichend dazu zieht der pU in Modul 4 A für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab Studienergebnisse für die Gesamtpopulation heran. Er verweist darauf, dass 80 % der in die Studie KEYNOTE 204 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst sind und somit das Kriterium bezüglich der Population gemäß Methodenpapier 6.0 des IQWiG erfüllen. Zudem beschreibt der pU, dass keine relevanten Effektmodifikationen vorlägen und der Studienkomparator Brentuximab Vedotin im Rahmen der Therapie nach Maßgabe des Arztes gemäß G-BA-Beratung gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit einer als auch mit 2 vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht infrage kommt, anzusehen sei.

Die Argumentation des pU ist nicht sachgerecht. Im Methodenpapier 6.0 des IQWiG ist beschrieben, dass auf Analysen der relevanten Teilpopulation zurückgegriffen wird, wenn diese vorliegen. Somit werden für die vorliegende Nutzenbewertung grundsätzlich die Analysen der relevanten Teilpopulation herangezogen.

Fehlende Ergebnisse für relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE 204

Für die relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE 204 liegen für immunvermittelte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) keine Ergebnisse vor, da hierzu für die in Modul 4 A vom pU betrachteten Gesamtpopulation Subgruppenanalysen für das Merkmal „vorangegangene Therapie“ fehlen. Für sonstige spezifische UEs liegen die Analysen nicht vollständig vor, da der pU Subgruppenanalysen (gemäß Modulvorlagen des Dossiers) nur für Endpunkte mit signifikantem Gruppenunterschied in der Gesamtpopulation vorgelegt hat.

Zudem liegt für das schwere UE (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events [CTCAE]-Grad ≥ 3) Erkrankung des Nervensystems (Systemorganklasse [SOC]) eine Effektmodifikation durch das Merkmal „eine vorangegangene Therapie“ vor. Für die Patientengruppe mit 2 vorangegangenen Therapien zeigt sich kein Vorteil von Pembrolizumab gegenüber Brentuximab Vedotin in Bezug auf schwere Neuropathien. Die aufgetretenen Ereignisse bei schweren Neuropathien beeinflussen potenziell zudem den Vorteil von Pembrolizumab in der Gesamtrate der schweren UEs, der in der relevanten Teilpopulation geringer ausfällt. Insgesamt wird deswegen für die spezifischen UEs nicht auf die Ergebnisse der Gesamtpopulation zurückgegriffen.

Datenschnitte

Für die Studie KEYNOTE 204 liegen bisher 2 Datenschnitte vor:

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

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

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie KEYNOTE 204

Der G-BA hat eine Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt und führt in seinem Hinweis mehrere Behandlungsoptionen auf (Strahlentherapie, Brentuximab Vedotin, Vinblastin, Vinorelbin, Gemcitabin, Bendamustin, Lenalidomid, Etoposid sowie auto- oder allo-SZT [nach erreichter Remission]). In der vom pU vorgelegten

Studie KEYNOTE 204 wurde im Vergleichsarm Brentuximab Vedotin eingesetzt, eine Multikomparatorstudie zum Vergleich mehrerer Behandlungsoptionen liegt nicht vor.

In der relevanten Teilpopulation der Studie KEYNOTE 204 sind sowohl Patienten mit vorangegangener, gescheiterter auto-SZT (45 %) als auch Patienten ohne auto-SZT (55 %) enthalten, für die der pU beschreibt, dass sie gemäß den Einschlusskriterien der Studie nicht (mehr) für eine SZT geeignet waren. Gemäß S3 Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin-Lymphoms bei erwachsenen Patienten sollten Patientinnen und Patienten mit einem Rezidiv oder Progress nach einer HDCT und auto-SZT mit Brentuximab Vedotin behandelt werden bzw. Patientinnen und Patienten, für die eine SZT nicht infrage kommt, mit Brentuximab Vedotin, Chemotherapie oder Bestrahlung [16]. In diesem Zusammenhang beschreibt die S3 Leitlinie, dass es keinen Standard für die Behandlung von rezidivierten oder refraktären Patientinnen und Patienten gibt, die für eine SZT nicht geeignet sind und das die Behandlung mittels Strahlentherapie, Gemcitabin und Vinca-Alkaloide sowie weiterer Chemotherapeutika in palliativer Therapieintention erfolgt. Zudem können Patientinnen und Patienten mit Progress nach der ersten Salvage- / Induktionschemotherapie eine alternative Salvage- / Induktionschemotherapie mit nicht kreuzresistenten Substanzen oder Brentuximab Vedotin erhalten, um eine anschließende HDCT und SZT zu ermöglichen [16].

Insgesamt stellt Brentuximab Vedotin eine relevante Vergleichstherapie dar, insbesondere für Patientinnen und Patienten mit vorangegangener auto-SZT. Grundsätzlich kommt jedoch als Therapieoption gemäß S3 Leitlinie für Patientinnen und Patienten mit spätem Rezidiv nach einer auto-SZT auch eine weitere auto-SZT infrage. Für Patientinnen und Patienten, die für eine SZT nicht geeignet sind bzw. sich in späteren Therapielinien befinden, stehen zusätzliche Behandlungsoptionen zur Verfügung [16]. Die Einschränkung der Vergleichstherapie auf Brentuximab Vedotin in der Studie KEYNOTE 204 stellt somit keine vollständige Umsetzung einer Therapie nach Maßgabe des Arztes dar.

Folglich erlaubt die Studie KEYNOTE 204 Aussagen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab nur für Patientinnen und Patienten, für die Brentuximab Vedotin gemäß Maßgabe des Arztes eine geeignete Behandlungsoption darstellt.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Geplante Nachbeobachtung**
KEYNOTE 204	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Studienende
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)	maximal bis 1 Jahr oder bis zum Behandlungsende, je nachdem, was zuerst eintritt, sowie 30 Tage nach der letzten Studienmedikation
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	maximal bis 1 Jahr oder bis zum Behandlungsende, je nachdem, was zuerst eintritt, sowie 30 Tage nach der letzten Studienmedikation
Symptomatik (B-Symptome[a, b])	bis Studienende oder Tod
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen	bis 30 Tage nach Therapieabbruch oder Behandlungsende
Nebenwirkungen[b, c]	
UEs, schwere UEs (CTCAE-Grad 3-5), immunvermittelte schwere UEs (CTCAE 3-5)	bis 30 Tage nach Therapieabbruch oder Behandlungsende
SUEs, immunvermittelte SUEs	bis 90 Tage nach Therapieabbruch oder Behandlungsende oder bis 30 Tage nach Therapieabbruch bei Beginn einer neuen Krebstherapie

a. umfasst die Symptome Fieber > 38°C, Nachtschweiß, unerklärbarer Gewichtsverlust > 10 % des Körpergewichts in ≤ 6 Monaten
b. Bei Abbruch der Studienmedikation ohne nachgewiesene Krankheitsprogression wird die Nachbeobachtung bis zum Beginn einer neuen Krebsbehandlung, Krankheitsprogression, Tod oder Studienende fortgesetzt, je nachdem was zuerst eintritt. Nach Abbruch der Studienmedikation aufgrund eines partiellen oder kompletten Ansprechen und anschließender auto- oder allo-SZT wird die Nachbeobachtung bis zur Krankheitsprogression oder Studienende fortgesetzt.
c. Zudem werden (unabhängig vom Abbruchgrund) Patientinnen und Patienten, welche innerhalb von 2 Jahren nach Abbruch bzw. Abschluss der Therapie eine allo-SZT (dies waren in der relevanten Teilpopulation zum 2. Datenschnitt: n = 14 (11,6 %) Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab-Arm vs. n = 12 (9,6 %) im Brentuximab Vedotin-Arm [12]) erhalten haben, über einen Zeitraum von 18 Monaten auf Ereignisse von klinischem Interesse (z. B. GVHD) nachverfolgt.

allo: allogene; auto: autologe; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; GVHD: Graft-versus-Host-Reaktion; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SZT: Stammzelltransplantation; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zu Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage bzw. 90 Tage bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen [SUEs]) erhoben wurden. Endpunkte zur Morbidität (ausgenommen B-Symptome) und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden bis maximal 1 Jahr sowie bei Therapieabbruch (zuzüglich 30 Tage) erhoben. Daraus resultiert für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation eine unvollständige Datenerhebung dieser Endpunkte für diejenigen Patientinnen und Patienten, die

> 1 Jahr im Rahmen der Studie KEYNOTE 204 behandelt wurden (in der Gesamtpopulation wurden 71 von 148 (48 %) Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab-Arm und 17 von 152 (11,2 %) Patientinnen und Patienten im Brentuximab Vedotin-Arm ≥ 12 Monate behandelt; siehe Abschnitt 2.3.2.1).

Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass alle diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten für die relevante Teilpopulation in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin, relevante Teilpopulation (mehrseitige Tabelle)

Studie **Charakteristikum** **Kategorie**	**Pembrolizumab** **N[a] = 124**	**Brentuximab Vedotin** **N[a] = 125**
KEYNOTE 204		
Alter [Jahre], MW (SD)	40 (16)	38 (16)
Geschlecht [w / m], %	46 / 54	42 / 58
Region		
Nordamerika	23 (19)	25 (20)
Europa	40 (32)	35 (28)
Japan	6 (5)	5 (4)
Rest der Welt	55 (44)	60 (48)
Große Lymphknotenpakete (Bulk), n (%)		
ja	29 (23)	23 (18)
nein	95 (77)	102 (82)
Knochenmarkbeteiligung zu Studienbeginn, n (%)		
ja	8 (6)	3 (2)
nein	116 (94)	122 (98)
B-Symptome[b] zu Studienbeginn, n (%)		
ja	38 (31)	32 (26)
nein	86 (69)	93 (74)
ECOG-Leistungsstatus, n (%)		
0	68 (55)	77 (62)
1	55 (44)	48 (38)
2	1 (1)	0 (0)
Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie, n (%)		
primär refraktär	50 (40)	55 (44)
Rezidiv < 12 Monate	32 (26)	34 (27)
Rezidiv ≥ 12 Monate	42 (34)	36 (29)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin, relevante Teilpopulation (mehrseitige Tabelle)

Studie **Charakteristikum** **Kategorie**	**Pembrolizumab** **N[a] = 124**	**Brentuximab Vedotin** **N[a] = 125**
Ansprechen auf das letzte Therapieregime vor Studienbehandlung, n (%)		
Refraktär	58 (47)	59 (47)
Rezidiv	30 (24)	38 (30)
andere	36 (29)	28 (22)
Anzahl der vorherigen Therapielinien		
MW (SD)	3,1 (1,4)	3,2 (1,5)
Median [min; max]	3 [2; 10]	3 [2; 11]
Vorangegangene auto-SZT, n (%)		
ja	56 (45)	56 (45)
nein	68 (55)	69 (55)
Vorangegangene Therapie mit Brentuximab Vedotin, n (%)		
ja	5 (4)	10 (8)
nein	119 (96)	115 (92)
vorherige Strahlentherapie, n (%)		
ja	55 (44)	56 (45)
nein	69 (56)	69 (55)
Therapieabbruch[c], n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch[d], n (%)	k. A.	k. A.

a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant
b. umfasst die Symptome Fieber > 38°C, Nachtschweiß, unerklärbarer Gewichtsverlust > 10 % des Körpergewichts in ≤ 6 Monaten
c. Angaben zu Therapieabbrüche liegen nur für die Gesamtpopulation (Pembrolizumab N = 151 vs. Brentuximab Vedotin N = 153) vor: Pembrolizumab-Arm n = 110 (74 %); Brentuximab Vedotin-Arm n = 146 (96 %). Der Therapieabbruch erfolgte in beiden Studienarmen mehrheitlich aufgrund von Krankheitsprogression (39 % im Interventionsarm; 49 % im Komparatorarm), UEs (14 % im Interventionsarm; 19 % im Komparatorarm) und Knochenmarktransplantation (jeweils 11 % in beiden Studienarmen).
d. Angaben zu Studienabbrüche liegen nur für die Gesamtpopulation (Pembrolizumab N = 151 vs. Brentuximab Vedotin N = 153) vor: Pembrolizumab-Arm n = 4 (2,6 %)[e]; Brentuximab Vedotin-Arm n = 16 (10,5 %)[e]; jeweils ohne Todesfälle. Abbruchgründe waren Lost to Follow-up, Entscheidung der Prüfärztin bzw. des Prüfarztes, Entscheidung der Patientin bzw. des Patienten.
e. eigene Berechnung

auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; k. A.: keine Angabe; max: Maximum; min: Minimum; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich

Die Charakteristika der relevanten Teilpopulation (basierend auf Angaben im European public assessment report [EPAR]) sind zwischen den beiden Behandlungsarmen überwiegend vergleichbar. Im Mittel waren Patientinnen und Patienten 39 Jahre alt und zu einem Drittel aus

Europa. Vor Einschluss in die Studie KEYNOTE 204 wurden Patientinnen und Patienten im Median mit 3 Therapielinien behandelt, hierbei ist jedoch unklar, wie diese Therapielinien (besonders in der Zweitlinientherapie, welche z. B. aus Salvage- / Induktionschemotherapie, HDCT und SZT bestehen kann) berechnet wurden. 45 % der relevanten Teilpopulation hatte eine vorangegangene auto-SZT erhalten und im Mittel wiesen 6 % der Patientinnen und Patienten eine vorangegangene Behandlung mit Brentuximab Vedotin auf. Detaillierte Angaben zu den durchgeführten antineoplastischen Vortherapien liegen nur für die Gesamtpopulation vor und finden sich in Anhang C.2. Zudem geht aus Kuruvilla et al. hervor, dass 76 % der Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation als Erstlinientherapie ein ABVD-(Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin)-Regime und 8 % ein BEACOPP-(Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid und Vincristin)-Regime erhielten. Etwa die Hälfte (47 %) der relevanten Teilpopulation hatte ein refraktäres und ca. 27,3 % der relevanten Teilpopulation ein rezidivierendes Ansprechen auf das letzte Therapieregime vor der Studienbehandlung.

Angaben zum Studienverlauf

Für die relevante Teilpopulation liegen keine Angaben zur mittleren / medianen Behandlungsdauer oder zur Beobachtungsdauer für einzelne Endpunkte vor.

Die Angaben für die Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 204 sind in Anhang C.1 dargestellt. Bezogen auf die Gesamtpopulation war die mediane Behandlungsdauer im Pembrolizumab-Arm mit 10 Monaten doppelt so lang wie im Brentuximab Vedotin-Arm (4,8 Monate). Diese Differenz resultiert maßgeblich aus der früheren Krankheitsprogression und dem anschließenden Therapieabbruch im Brentuximab Vedotin-Arm.

Die mediane Beobachtungsdauer für die Endpunktkategorie Mortalität beträgt 24,9 Monate im Pembrolizumab-Arm und 24,3 Monate im Brentuximab Vedotin-Arm. Angaben zur Beobachtungsdauer für Endpunkt der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen in Modul 4 A nicht vor. UEs wurden im Median 11 Monate im Pembrolizumab-Arm und 5,8 Monate im Brentuximab Vedotin-Arm erhoben. Aufgrund längerer Nachbeobachtung (90 Tage, sofern keine neue Krebstherapie initiiert wurde) wurden SUEs im Median 13 Monate im Pembrolizumab-Arm und 7,8 Monate im Brentuximab Vedotin-Arm erhoben.

Folgetherapien

Angaben zu Folgetherapien liegen für die relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE 204 nicht vollständig vor.

Die Angaben für die Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 204 sind in Anhang C.3 dargestellt, diese liegen nur für die 1. Folgetherapie vor. Als Folgetherapien wurden zudem nur Therapien berücksichtig, denen eine Krankheitsprogression vorausging bzw. im Falle keiner Krankheitsprogression nur die Therapien, die nicht als konditionierende Therapien vor einer SZT gewertet wurden.

Bezogen auf die Gesamtpopulation erhielten zum 2. Datenschnitt 69 (45,7 %) Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab-Arm und 95 (62,1 %) Patientinnen und Patienten im Brentuximab Vedotin-Arm eine erste systemische Folgetherapie. Als häufigste 1. Folgetherapie erhielten Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab-Arm Brentuximab Vedotin (33,8 %). Im Brentuximab Vedotin-Arm erhielten Patientinnen und Patienten als 1. Folgetherapie am häufigsten die monoklonalen Antikörper Nivolumab (21,6 %) bzw. Pembrolizumab (17 %). Dies entspricht den Empfehlungen durch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) [17] sowie der S3 Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin-Lymphoms bei erwachsenen Patienten [16]. Zudem sind sowohl Brentuximab Vedotin als auch Pembrolizumab und Nivolumab in der Folgelinie zugelassen. Darüber hinaus erhielten 8,5 % der Patientinnen und Patienten im Brentuximab Vedotin-Arm eine erneute Behandlung mit Brentuximab Vedotin.

Für die relevante Teilpopulation liegen Angaben zur SZT als Folgetherapie vor. Fast ein Drittel der Patientinnen und Patienten hat als Folgetherapie (d. h. nach Ende der Studienmedikation oder in einer weiteren Therapielinie) eine auto- (ca. 19 %) oder allo-SZT (ca. 10 %) erhalten. Davon erhielt gemäß Angabe des pU in Modul 4 A weniger als die Hälfte (ca. 38 % der Patientengruppe mit SZT; Angabe liegt nur für Gesamtpopulation vor) diese SZT direkt im Anschluss (d. h. mit zwischengeschalteter konditionierender Therapie) an die Studientherapie.

Angaben zur SZT als Folgetherapie finden sich in Anhang C.3, Tabelle 27 und Tabelle 28.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 10 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin

Studie	**Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz**	**Verdeckung der Gruppenzuteilung**	**Verblindung**		**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Fehlen sonstiger Aspekte**	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**
			Patientinnen und Patienten	**Behandelnde Personen**			
KEYNOTE 204	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie KEYNOTE 204 als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.3.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU verweist darauf, dass die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 204 aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab auf den deutschen Versorgungkontext übertragbar sind. Zudem beschreibt der pU, dass Subgruppen zur Region keinen Hinweis auf eine abweichende Wirksamkeit oder Sicherheit von Pembrolizumab aufzeigen. Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Symptomatik, erhoben mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30)
  - Gesundheitszustand gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions (EQ-5D)
  - B-Symptome
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - erhoben mit dem EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
  - schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)
  - Abbruch wegen UEs
  - immunvermittelte SUEs
  - immunvermittelte schwere UEs (CTCAE ≥ 3)
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin

Studie	Endpunkte										
	Gesamtmortalität	**Symptomatik (EORTC QLQ-C30)**	**Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)**	**B-Symptome**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)**	**SUEs**	**Schwere UEs[a]**	**Abbruch wegen UEs**	**Immunvermittelte SUEs**	**Immunvermittelte schwere UEs[a]**	**Weitere spezifische UEs**
KEYNOTE 204	ja[b]	ja	nein[c]	ja	ja	ja	ja	ja	nein[d]	nein[d]	nein[e]

a. operationalisiert als CTCAE-Grad 3–5
b. Auswertung zum Gesamtüberleben war zum 2. Datenschnitt nicht geplant; in Modul 4 A liegen keine Daten vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird ersatzweise die Rate der Todesfälle herangezogen, Ergebnisse liegen dazu nur für die Gesamtpopulation vor. Die Ergebnisse zu Todesfällen wurden aus den Angaben zu Studienabbrüchen entnommen.
c. keine verwertbaren Auswertungen vorhanden, zur Begründung siehe nachfolgenden Abschnitt der Dossierbewertung
d. keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden; Auswertungen zur Gesamtpopulation sind in Anhang D.3 ergänzend dargestellt.
e. Eine Auswahl spezifischer UEs ist nicht möglich, da für die relevante Teilpopulation keine vollständigen Daten zu den häufigen UEs, SUEs und schwere UEs[a] vorliegen.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Anmerkungen zu Analysen der Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mit den Skalen des EORTC QLQ-C30:
  - Der pU legt in seinem Dossier für den EORTC QLQ-C30 Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um 10 Punkte vor (jeweilige Skalenspannweite 0 bis 100). Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [18,19] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite). Für den EORTC QLQ-C30 und seine Zusatzmodule wird die Auswertung mit der bisher akzeptierten Responseschwelle von 10 Punkten in bestimmten Konstellationen als hinreichende Annährung an eine Auswertung mit einer 15 %-Schwelle (15 Punkte) betrachtet und

für die Nutzenbewertung herangezogen (zur Erläuterung siehe [20]). Unabhängig davon werden für eine Übergangszeit bis zum Inkrafttreten der angepassten Modulvorlagen für das Dossier primär Auswertungen mit der bisher akzeptierten Responseschwelle von 10 Punkten für den EORTC QLQ-C30 sowie alle Zusatzmodule des EORTC herangezogen (siehe FAQs des G-BA [21]).

- Der pU zieht für alle Skalen des EORTC QLQ-C30 Ereigniszeitanalysen zur ersten Verschlechterung heran. Diese Auswertungen waren gemäß Studienprotokoll prädefiniert. Darüber hinaus stellt der pU ergänzend Ereigniszeitanalysen zur bestätigten Verschlechterung dar. Als bestätigt galt eine Verschlechterung, wenn eine erste Verschlechterung mit einer nachfolgenden Verschlechterung bestätigt wurde bzw. wenn eine Verschlechterung zur letzten verfügbaren Erhebung festgestellt wurde. Sowohl die erste als auch die bestätigte Verschlechterung sind grundsätzlich relevant. In der vorliegenden Datensituation ist die bestätigte Verschlechterung aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern und der damit einhergehenden unterschiedlichen Zahl möglicher Folgeerhebungen jedoch ungeeignet: in der Gesamtpopulation brachen Patientinnen und Patienten die Behandlung mit Pembrolizumab nach 10 Monaten ab, im Vergleichsarm bereits nach 4,8 Monaten. Anschließend erfolgten Erhebungen nur noch im Safety-Follow-up. Daher werden in der vorliegenden Situation analog zum pU die Analysen zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen.
- Der Fragebogen EORCT QLQ-C30 wurde in der Studie KEYNOTE 204 bis Woche 24 alle 6 Wochen und anschließend alle 12 Wochen bis zur Krankheitsprogression oder bis maximal 1 Jahr, sowie bei Therapieabbruch und 30 Tage danach (Safety Follow-up) erhoben. Es liegt folglich eine systematisch verkürzte Beobachtungszeit vor. Für einen relevanten Anteil der Studienpopulation (ca. 18 %-25 % je nach Skala), die nach 1 Jahr Behandlung potenziell noch unter Risiko stand, liegen somit keine vollständigen Erhebungen für die gesamte Behandlungsdauer vor. Für diese Teilpopulation besteht das Risiko, dass erst spät im Behandlungsverlauf auftretende Verschlechterungen nicht erfasst werden.

- Gesundheitszustand erhoben mittels der VAS des EQ-5D: Der pU legt in seinem Dossier für den Gesundheitszustand Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um 7 bzw. 10 Punkte vor. Diese werden für die Dossierbewertung nicht herangezogen. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [18,19] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite). Die vom pU vorgelegten Responderanalysen für die relevante Teilpopulation sind in Anhang D.1 ergänzend dargestellt.

- B-Symptome: Der Endpunkt B-Symptome umfasste folgende, patientenrelevante Symptome: Fieber (> 38°C), Nachtschweiß (Auftreten im letzten Monat vor der jeweiligen Erhebung) und unerklärbarer Gewichtsverlust (> 10 % des Körpergewichts in ≤ 6 Monaten). Der Endpunkt wurde jeweils alle 12 Wochen (bzw. nach Studienbeginn zu Woche 15) erhoben. In Modul 4 A liegen 2 Operationalisierungen vor:
  - Rückgangsrate der B-Symptomatik: Der Endpunkt wurde operationalisiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten mit B-Symptomen (Fieber, Nachschweiß und / oder Gewichtsverlust) zu Studienbeginn, bei denen im Verlauf der Studie zu mindestens einem Zeitpunkt keine B-Symptome mehr vorlagen. In der relevanten Teilpopulation hatten 37 (29,8 %) Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab-Arm und 32 (25,6 %) Patientinnen und Patienten um Brentuximab Vedotin-Arm B-Symptome zu Studienbeginn. Dieser Anteil ist so gering, dass eine Betrachtung der Patientinnen und Patienten mit B-Symptomen zu Studienbeginn keine Aussagen für alle Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation erlaubt.
  - Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen: Der Endpunkt wurde operationalisiert als Zeitraum von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum frühesten Zeitpunkt, zu dem mindestens eines der drei B-Symptome auftrat. Diese Operationalisierung umfasste ausschließlich Patientinnen und Patienten, die keine B-Symptome zu Studienbeginn hatten. In der relevanten Teilpopulation hatten 84 (67,7 %) Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab-Arm und 93 (74,4 %) Patientinnen und Patienten im Brentuximab Vedotin-Arm keine B-Symptome zu Studienbeginn. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird dieser Endpunkt herangezogen, da im Mittel > 70 % der relevanten Teilpopulation von dieser Operationalisierung berücksichtigt wird. Angaben zu Ereignisraten der einzelnen Komponenten Fieber, Nachschweiß und Gewichtsverlust liegen nur für die Gesamtpopulation vor. Diese werden in Anhang D.2 ergänzend darstellt.

Endpunkt Rate an Stammzelltransplantation als Folgetherapie

- Der Endpunkt Rate an SZT als Folgetherapie wurde operationalisiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer SZT als Folgetherapie nach Behandlungsende, Therapieabbruch oder Studienabschluss. Darunter berücksichtigt wurden alle SZTs, die entweder direkt im Anschluss an die Studienmedikation (mit vorangegangener konditionierender Therapie) oder in späteren Therapielinien erfolgten. Der pU begründet die Patientenrelevanz dieses Endpunkts mit der SZT als potenziell kurative Folgetherapie. Auf Basis der vorliegenden Operationalisierung des Endpunkts lassen sich keine hinreichend belastbaren Schlussfolgerungen zu Therapieeffekten hinsichtlich eines Gelingens des kurativen Therapieansatzes ableiten. Nicht die Rate der SZT, sondern das Resultat der SZT wäre patientenrelevant – ein für die Nutzenbewertung relevanter Endpunkt könnte deswegen auch so operationalisiert werden, dass das Scheitern der Kuration erfasst wird. Darüber hinaus fehlen jegliche Kriterien, anhand derer die Eignung von Patientinnen und Patienten für eine SZT als Folgetherapie festgelegt wurde.

Anmerkungen zu fehlenden Auswertungen für die relevante Teilpopulation

- Immunvermittelte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) erhoben mittels einer prädefinierten Liste des pU: In Modul 4 A liegen ausschließlich Auswertungen für die Gesamtpopulation vor. Diese werden ergänzend in Anhang D.3 dargestellt. Auswertungen zur relevanten Teilpopulation liegen in Modul 4 A nicht vor.
- Spezifische UEs: Eine Auswahl spezifischer UEs ist nicht möglich, da die Daten zu häufigen UEs, schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs für die relevante Teilpopulation unvollständig sind. Dies resultiert daraus, dass die Auswertungen zur relevanten Teilpopulation den Subgruppenanalysen des pU entnommen wurden. In Modul 4 liegen Subgruppenanalysen jedoch nur für häufige UEs / schwere UEs / SUEs, für die sich in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt hat, vor.

2.3.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin

Studie		**Endpunkte**										
	Studienebene	**Gesamtmortalität**	**Symptomatik (EORTC QLQ-C30)**	**Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)**	**B-Symptome**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)**	**SUEs**	**Schwere UEs[a]**	**Abbruch wegen UEs**	**Immunvermittelte SUE**	**Immunvermittelte schwere UEs[a]**	**Weitere spezifische UEs**
KEYNOTE 204	N	N[b]	H[c, d]	-[e]	H[c, f]	H[c, d]	H[g]	H[g]	H[c]	-[h]	-[h]	-[i]

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.
b. Auswertung zum Gesamtüberleben war zum 2. Datenschnitt nicht geplant; in Modul 4 A liegen keine Daten vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird ersatzweise die Rate der Todesfälle herangezogen, Ergebnisse liegen dazu nur für die Gesamtpopulation vor. Die Ergebnisse zu Todesfällen wurden aus den Angaben zu Studienabbrüchen entnommen.
c. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung
d. stark abnehmende und stark differenzielle Rückläufe
e. keine verwertbaren Auswertungen vorhanden
f. > 10 % fehlende Werte
g. deutlich unterschiedliche Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen; potenziell informative Zensierungen
h. keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden; Auswertungen zur Gesamtpopulation sind in Anhang D.3 dargestellt.
i. Eine Auswahl spezifischer UEs ist nicht möglich, da für die relevante Teilpopulation kein vollständigen Daten zu den häufigen UEs, SUEs und schwere UEs[a] vorliegen und die Gesamtpopulation nicht ersatzweise betrachtet werden kann (siehe Abschnitt 2.3.2.1).

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; H: hoch; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für alle patientenrelevanten Endpunkte, ausgenommen Gesamtmortalität, als hoch eingestuft.

Der pU stellt keine Ergebnisse der Endpunktkategorie Mortalität in Modul 4 A dar, da dieser Endpunkt zum 2. Datenschnitt nicht ausgewertet wurde. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden Ereignisraten der Todesfälle in der Gesamtpopulation, die im Rahmen von Studienabbrüchen erhoben wurden, herangezogen. Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft.

Für die Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mit dem EORCT QLQ-C30) liegen Angaben zu den Rücklaufquoten für die relevante Teilpopulation

nicht vor. Bei den Ereigniszeitanalysen fehlt die Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven. Für die Bewertung des Verzerrungspotenzials dieser Endpunkte werden u. a. die Angaben für die Gesamtpopulation herangezogen. Aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung sowie der stark abnehmenden und differenziellen Rückläufe der Fragebogen wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität als hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts B-Symptome wird ebenfalls aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung, insbesondere der Komponente Nachschweiß, als hoch eingestuft. Des Weiteren liegen für diesen Endpunkt > 10 % fehlende Werte vor. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der das Verzerrungspotenzial dieser Endpunkte als niedrig eingestuft hat.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad 3-5) wird ebenfalls hoch eingestuft, da diese Endpunkte aufgrund potenziell informativer Zensierungen, maßgeblich gesteuert durch den Beobachtungsabbruch nach Krankheitsprogression und nach unerwünschtem Ereignis, unvollständig beobachtet wurden. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs wird ebenfalls aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung als hoch eingestuft. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der das Verzerrungspotenzial dieser Endpunkte als niedrig eingestuft hat.

Für die patientenrelevanten Endpunkte Gesundheitszustand, immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad 3-5) sowie spezifische UEs liegen keine verwertbaren Auswertungen bzw. keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation vor, sodass die Einschätzung des Verzerrungspotenzials entfällt.

2.3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 13 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Pembrolizumab mit Brentuximab Vedotin für das neu hinzugekommene Anwendungsgebiet gemäß der Indikationerweiterung von Pembrolizumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem cHL nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht infrage kommt, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in Anhang E dargestellt, allerdings liegen diese für die relevante Teilpopulation nicht vollständig vor. Darüber hinaus liegen keine Daten bzw. keine vollständigen Daten zu häufigen UEs, SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Abbruch wegen UEs für die relevante Teilpopulation vor. Ergänzend werden in Anhang A die Angaben für die Gesamtpopulation sowie, falls vorhanden, für die relevante Teilpopulation dargestellt.

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin (mehrseitige Tabelle)

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Pembrolizumab**		**Brentuximab Vedotin**		**Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin**
	N	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[a] [95 %-KI]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR [95 %-KI][b]; p-Wert[b, c]**
KEYNOTE 204					
Mortalität					
Gesamtmortalität[d]	151	k. A. 16 (10,6)	153	k. A. 27 (17,6)	RR: 0,60 [0,34; 1,07]; 0,080[e]
Morbidität					
Symptomatik (EORTCQLQ-C30; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung[f])					
Erschöpfung	121	n. e. [8,3; n. b.] 49 (40,5)	124	4,1 [2,8; 6,0] 64 (51,6)	0,57 [0,39; 0,83]; 0,004
Übelkeit und Erbrechen	121	24,8 [10,3; n. b.] 41 (33,9)	124	n. e. [5,8; n. b.] 41 (33,1)	0,72 [0,46; 1,13]; 0,155
Schmerzen	121	24,6 [11,8; n. b.] 42 (34,7)	124	5,5 [4,1; 8,7] 56 (45,2)	0,51 [0,33; 0,78]; 0,002
Dyspnoe	121	n. e. [15,1; n. b.] 37 (30,6)	124	12,3 [10,8; n. b.] 37 (29,8)	0,75 [0,47; 1,20]; 0,239
Schlaflosigkeit	121	n. e. [8,5; n. b.] 46 (38,0)	124	8,3 [4,9; 17,5] 49 (39,5)	0,75 [0,49; 1,15]; 0,190
Appetitverlust	121	25,7 [25,7; n. b.] 26 (21,5)	124	11,0 [4,5; n. b.] 45 (36,3)	0,37 [0,22; 0,61]; < 0,001
Verstopfung	121	24,9 [24,9; n. b.] 33 (27,3)	124	27,0 [12,2; 27,0] 31 (25,0)	0,81 [0,48; 1,36]; 0,424
Diarrhö	121	24,6 [11,1; n. b.] 39 (32,2)	124	n. e. [7,5; n. b.] 34 (27,4)	0,91 [0,57; 1,45]; 0,689
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten[g]				
B-Symptome[h]	84[i]	n. e. 8 (9,5)	93[i]	n. e. 12 (12,9)	0,40 [0,15; 1,06]; 0,067
Fieber	84[i]	k. A.	93[i]	k. A.	k. A.
Nachtschweiß	84[i]	k. A.	93[i]	k. A.	k. A.
Gewichtsverlust	84[i]	k. A.	93[i]	k. A.	k. A.

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin (mehrseitige Tabelle)

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Pembrolizumab**		**Brentuximab Vedotin**		**Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin**
	N	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[a] [95 %-KI]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR [95 %-KI][b]; p-Wert[b, c]**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung[j])					
globaler Gesundheitsstatus	121	19,5 [11,1; 26,2] 43 (35,5)	124	6,5 [4,4; 11,6] 52 (41,9)	0,57 [0,37; 0,87]; 0,009
körperliche Funktion	121	n. e. [12,9; n. b.] 38 (31,4)	124	8,5 [6,2; 19,5] 49 (39,5)	0,52 [0,33; 0,80]; 0,003
Rollenfunktion	121	n. e. [8.4; n. b.] 47 (38,8)	124	4,5 [3,0; 8,5] 63 (50,8)	0,51 [0,35; 0,76]; < 0,001
emotionale Funktion	121	25,7 [11,1; n. b.] 41 (33,9)	124	6,4 [4,5; 10,8] 53 (42,7)	0,53 [0,35; 0,82]; 0,004
kognitive Funktion	121	13,1 [5,7; n. b.] 52 (43,0)	124	6,1 [4,2; n. b.] 50 (40,3)	0,83 [0,56; 1,24]; 0,375
soziale Funktion	121	17,0 [11,1; n. b.] 46 (38,0)	124	7,9 [4,2; 11,4] 50 (40,3)	0,54 [0,35; 0,83]; 0,005
Nebenwirkungen[k]					
UEs (ergänzend dargestellt)	121	0,5 [0,1; 0,7][l] 118 (97,5)	125	0,5 [0,3; 0,7][l] 119 (95,2)	-
SUEs	121	n. e. [25,9; n. b.][l] 36 (29,8)	125	n. e. [13,7; n. b.][l] 30 (24,0)	0,92 [0,56; 1,51]; 0,736
schwere UEs[m]	121	13,4 [9,2; n. b.][l] 55 (45,5)	125	10,5 [5,6; n. b.][l] 55 (44,0)	0,67 [0,46; 0,99]; 0,043
Abbruch wegen UEs	121	n. e. 16 (13,2)	125	n. e. 21 (16,8)	0,54 [0,28; 1,06]; 0,072
immunvermittelte SUEs			keine verwertbaren Daten[n]		
immunvermittelte schwere UEs[m]			keine verwertbaren Daten[n]		
spezifische UEs			keine verwertbaren Daten[o]		

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin (mehrseitige Tabelle)

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Pembrolizumab**		**Brentuximab Vedotin**		**Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin**
	N	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[a] [95 %-KI]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR [95 %-KI][b]; p-Wert[b, c]**

a. Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
b. Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Vorangegangene auto-SZT (ja vs. nein) und Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Frührezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie vs. Spätrezidiv ≥ 12 Monate nach Erstlinientherapie)
c. 2-seitiger p-Wert (Wald-Test)
d. Auswertung zum Gesamtüberleben waren zum 2. Datenschnitt nicht geplant; in Modul 4 A liegen keine Daten vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird ersatzweise die Rate der Todesfälle herangezogen, Ergebnisse liegen dazu nur für die Gesamtpopulation vor. Die Ergebnisse zu Todesfällen wurden aus den Angaben zu Studienabbrüchen entnommen.
e. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [22])
f. definiert als eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert
g. keine verwertbaren Auswertungen vorhanden
h. Operationalisiert als Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von mindestens einem B-Symptom (Fieber > 38°C, Nachtschweiß, unerklärbarer Gewichtsverlust > 10 % des Körpergewichts in ≤ 6 Monaten).
i. Berücksichtigt werden ausschließlich Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn keine B-Symptome aufgewiesen haben.
j. definiert als eine Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert
k. ausschließlich der MedDRA-Begriffe „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“
l. eigene Berechnung (Wochen*7*12/365,25)
m. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
n. Auswertungen für die relevante Teilpopulation liegen in Modul 4 nicht vor. Auswertungen für die Gesamtpopulation sind in Anhang D.3 ergänzend dargestellt.
o. Eine Auswahl spezifischer UEs ist nicht möglich, da für die relevante Teilpopulation kein vollständigen Daten zu den häufigen UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) vorliegen.

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

Auf Basis der verfügbaren Informationen kann für den Endpunkt Gesamtmortalität maximal ein Hinweis auf einen Zusatznutzen ausgesprochen werden. Für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte können aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen keine Daten vor, weshalb ersatzweise die Rate der Todesfälle betrachtet wird. Für die Gesamtmortalität zeigt sich für die Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Brentuximab Vedotin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die Endpunktkategorie Mortalität keine Ergebnisse in Modul 4 A darstellt und den Zusatznutzen nicht bewertet.

Morbidität

Symptomatik erhoben mit den Skalen des EORTC QLQ-C30

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 erfasst. Der Fragebogen wurde bis zur Krankheitsprogression oder bis maximal 1 Jahr, sowie bei Therapieabbruch und 30 Tage danach erhoben. Damit liegt eine systematisch verkürzte Beobachtungszeit vor. Für einen relevanten Anteil der Studienpopulation, die nach 1 Jahr Behandlung potenziell noch unter Risiko stand, liegen somit keine vollständigen Erhebungen für die gesamte Behandlungsdauer vor. Folglich ist unklar, welche Effekte sich für die gesamte Behandlungsphase ergeben, sodass für die im folgenden beschriebenen Effekte das Ausmaß nicht quantifizierbar vorliegt (siehe Abschnitt 2.3.3.1).

Erschöpfung, Schmerzen und Appetitverlust

Für die Endpunkte Erschöpfung, Schmerzen und Appetitverlust zeigt sich für die relevante Teilpopulation jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Brentuximab Vedotin. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Brentuximab Vedotin.

Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhö

Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhö zeigt sich für die relevante Teilpopulation jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Brentuximab Vedotin, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mit der visuellen Analogskale des EQ-5D liegen keine verwertbaren Auswertungen vor (ergänzende Darstellung in Anhang D.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Brentuximab Vedotin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

B-Symptome

Für den Endpunkt B-Symptome zeigt sich für die relevante Teilpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Brentuximab Vedotin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des krankheitsspezifischen Instruments EORCT QLQ-C30 erfasst. Der Fragebogen wurde nach dem 1. Behandlungsjahr nicht mehr vollständig erhoben (siehe Abschnitt zur Symptomatik). Es liegt somit eine systematisch verkürzte Beobachtungszeit vor. Folglich ist unklar, welche Effekte sich für die gesamte Behandlungsphase ergeben, sodass für die im folgenden beschriebenen Effekte das Ausmaß nicht quantifizierbar vorliegt (siehe Abschnitt 2.3.3.1).

Globaler Gesundheitszustand, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion und soziale Funktion

Für die Endpunkte globaler Gesundheitszustand, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion und soziale Funktion zeigt sich für die relevante Teilpopulation jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Brentuximab Vedotin. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Brentuximab Vedotin.

Kognitive Funktion

Für den Endpunkt kognitive Funktion zeigt sich für die relevante Teilpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Brentuximab Vedotin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

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

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich für die relevante Teilpopulation jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu Brentuximab Vedotin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

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

Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) liegen keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation vor (ergänzend werden Auswertungen für die Gesamtpopulation in Anhang D.3 dargestellt). Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu Brentuximab Vedotin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Spezifische UEs

Eine Auswahl spezifischer UEs war für die relevante Teilpopulation nicht möglich, da der pU Subgruppenanalysen (gemäß Modulvorlagen des Dossiers) nur für Endpunkte mit signifikantem Gruppenunterschied in der Gesamtpopulation darstellt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu Brentuximab Vedotin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Die vorangegangene Einschätzung der Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen weicht von der des pU ab, der keine endpunktspezifische Ableitung des Zusatznutzens vornimmt. Für die Endpunktkategorie Morbidität leitet der pU jeweils einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für alle patientenberichteten Endpunkte (Symptomatik und Gesundheitszustand) sowie einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (maximal erheblich) für alle nicht patientenberichteten Endpunkte (B-Symptome) ab. Des Weiteren leitet der pU für die Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen und für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.

2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Bewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant:

- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)

Die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab erfolgt auf Basis der Patientinnen und Patienten, die mit mindestens 2 vorangegangenen Therapien vor Einschluss in die Studie KEYNOTE 204 behandelt wurden. Für diese relevante Teilpopulation liegen in Modul 4 A keine Subgruppenanalysen vor, da der pU in Modul 4 A die Gesamtpopulation heranzieht. Subgruppenanalysen sind jedoch für die relevante Teilpopulation erforderlich.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die

Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [18].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.3.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 14).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

Für die nachfolgenden Endpunkte geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

Erschöpfung, Schmerzen und Appetitverlust (EORTC QLQ-C30)

In Modul 4 A liegen keine Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie für die Endpunkte Erschöpfung, Schmerzen und Appetitverlust, erhoben dem EORTC QLQ-C30, vor. Daher werden diese Endpunkte der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome zugeordnet.

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin** **Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%)** **Effektschätzung [95 %-KI];** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit[a]**	**Ableitung des Ausmaßes[b]**
Mortalität		
Gesamtmortalität[c]	10,6 % vs. 17,6 % RR: 0,60 [0,34; 1,07]; p = 0,080	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung)		
Erschöpfung	n. e. vs. 4,1 Monate HR: 0,57 [0,39; 0,83]; p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar[d]
Übelkeit und Erbrechen	24,8 vs. n. e. Monate HR: 0,72 [0,46; 1,13]; p = 0,155	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	24,6 vs. 5,5 Monate HR: 0,51 [0,33; 0,78]; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar[d]
Dyspnoe	n. e. vs. 12,3 Monate HR: 0,75 [0,47; 1,20]; p = 0,239	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	n. e. vs. 8,3 Monate HR: 0,75 [0,49; 1,15]; p = 0,190	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	25,7 vs. 11,0 Monate HR: 0,37 [0,22; 0,61]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar[d]
Verstopfung	24,9 vs. 27,0 Monate HR: 0,81 [0,48; 1,36]; p = 0,424	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	24,6 vs. n. e. Monate HR: 0,91 [0,57; 1,45]; p = 0,689	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
B-Symptome	n. e. vs. n. e. HR: 0,40 [0,15; 1,06]; p = 0,067	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin** **Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%)** **Effektschätzung [95 %-KI];** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit[a]**	**Ableitung des Ausmaßes[b]**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung)		
globaler Gesundheitsstatus	19,5 vs. 6,5 Monate HR: 0,57 [0,37; 0,87]; p = 0,009 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar[d]
körperliche Funktion	n. e. vs. 8,5 Monate HR: 0,52 [0,33; 0,80]; p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar[d]
Rollenfunktion	n. e. vs. 4,5 Monate HR: 0,51 [0,35; 0,76]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar[d]
emotionale Funktion	25,7 vs. 6,4 Monate HR: 0,53 [0,35; 0,82]; p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar[d]
kognitive Funktion	13,1 vs. 6,1 Monate HR: 0,83 [0,56; 1,24]; p = 0,375	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	17,0 vs. 7,9 Monate HR: 0,54 [0,35; 0,83]; p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar[d]
Nebenwirkungen		
SUEs	n. e. vs. n. e. HR: 0,92 [0,56; 1,51]; p = 0,736	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	13,4 vs. 10,5 Monate HR: 0,67 [0,46; 0,99]; p = 0,043 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0{,}90 \leq KI_o < 1{,}00$ geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. n. e. HR: 0,54 [0,28; 1,06]; p = 0,072	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte SUEs	keine verwertbaren Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte schwere UEs	keine verwertbaren Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
spezifische UEs	keine verwertbaren Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin** **Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%)** **Effektschätzung [95 %-KI];** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit[a]**	**Ableitung des Ausmaßes[b]**
a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. Auswertung zum Gesamtüberleben waren zum 2. Datenschnitt nicht geplant; in Modul 4 A liegen keine Daten vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird ersatzweise die Rate der Todesfälle herangezogen, Ergebnisse liegen dazu nur für die Gesamtpopulation vor. Die Ergebnisse zu Todesfällen wurden aus den Angaben zu Studienabbrüchen entnommen. d. systematisch verkürzte Beobachtungszeit (maximal 1 Jahr sowie zu Therapieabbruch und 30 Tage danach) EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 15 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Therapie nach Maßgabe des Arztes

Positive Effekte	**Negative Effekte**
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ Erschöpfung, Schmerzen, Appetitverlust (EORTC QLQ-C30): Anhaltspunkt für jeweils einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar	-
gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, soziale Funktion (EORTC QLQ-C30): Anhaltspunkt für jeweils einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar	-
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ schwere UEs Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering	-
Spezifische UEs ▪ Eine Auswahl spezifischer UEs ist nicht möglich, da für die relevante Teilpopulation keine vollständigen Daten zu häufigen UEs, SUEs und schwere UEs vorliegen und die Berücksichtigung der Daten für die Gesamtpopulation nicht adäquat ist (siehe Abschnitt 2.3.2.1). Daten zu immunvermittelten SUEs und schwere UEs liegen für die relevante Teilpopulation ebenfalls nicht vor.	
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau ergeben sich für Patientinnen und Patienten, für die Brentuximab Vedotin gemäß Maßgabe des Arztes eine geeignete Therapieoption darstellt, ausschließlich positive Effekte für Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für patientenberichtete Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mit dem EORTC QLQ-C30) liegen jeweils mehrere Anhaltspunkte für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegt für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden vor. Einige Daten zu Nebenwirkungen (immunvermittelte SUEs und schwere UEs, spezifische UEs) sowie Subgruppenanalysen fehlen für die relevante Teilpopulation.

Die Effekte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind aufgrund der systematisch verkürzten Beobachtungszeit (fehlende Daten nach dem 1. Behandlungsjahr) nicht quantifizierbar. Aufgrund dessen ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem cHL nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht infrage kommt, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern Brentuximab Vedotin gemäß Maßgabe des Arztes eine geeignete Behandlungsoption für die Patientin bzw. den Patienten darstellt.

Für Patientinnen und Patienten, für die Brentuximab Vedotin gemäß Maßgabe des Arztes keine geeignete Behandlungsoption darstellt, ist der Zusatznutzen von Pembrolizumab nicht belegt.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der basierend auf Studienergebnissen für die Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 204 einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, eine Therapie nach Maßgabe des Arztes, ableitet.

2.4 Fragestellung 2: Kinder ≥ 3 Jahre und Jugendliche mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Pembrolizumab (Stand zum 04.01.2021)
- bibliografische Recherche zu Pembrolizumab (letzte Suche am 25.01.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Pembrolizumab (letzte Suche am 28.01.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Pembrolizumab (letzte Suche am 28.01.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab (letzte Suche am 13.04.2021), Suchstrategien siehe Anhang B

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für die pädiatrische Zielpopulation (Kinder ≥ 3 Jahre und Jugendliche) keine RCT zum direkten Vergleich von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Da keine direkt vergleichende RCT für die pädiatrische Zielpopulation vorliegt, führt der pU in Modul 4 A, Abschnitt weitere Untersuchungen, eine Informationsbeschaffung nach Studien jeglichen Studientyps und ohne Einschränkung der Vergleichstherapie durch. Dabei identifiziert der pU die 1-armige Studie KEYNOTE 051 [23]. Bei der Überprüfung der Vollständigkeit anhand von Studienregistereinträgen wurde neben der Studie KEYNOTE 051 keine weitere 1-armige Studie zu Pembrolizumab für die pädiatrische Population gefunden. Anhand der Daten der Studie KEYNOTE 051 will der pU die Ergebnisse bei Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche übertragen.

Die konkrete Umsetzung eines Evidenztransfers durch den pU ist im Wesentlichen aus den folgenden Gründen nicht sachgerecht:

- Es liegen keine Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, der pU sucht nicht nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie.
- Die erwachsene und pädiatrische Studienpopulation unterscheiden sich dadurch, dass ein relevanter Anteil der pädiatrischen Population bereits mit Brentuximab Vedotin vorbehandelt wurde. Für erwachsene Patientinnen und Patienten, die mit Brentuximab Vedotin vorbehandelt wurden, liegt kein Zusatznutzen vor (siehe A17-23), der auf die Kinderpopulation übertragen werden könnte.

Ein Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen lässt sich somit aus dem Evidenztransfer nicht ableiten. Dies wird nachfolgend im Detail begründet.

Vom pU vorgelegte Evidenz zur Übertragung des Zusatznutzens

Studie KEYNOTE 051 bei Kindern ≥ 3 Jahre und Jugendlichen mit rezidivierendem oder refraktärem cHL

Die Studie KEYNOTE 051 ist eine offene, 1-armige Phase 1 / 2 Studie zur Untersuchung von Pembrolizumab als Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen mit unterschiedlichen onkologischen Indikationen [23]. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind ausschließlich Kinder und Jugendliche mit rezidivierendem oder refraktärem cHL relevant, die mit mindestens 2 vorangegangenen Therapien behandelt wurden. Diese Teilpopulation wurde in der Kohorte mit einem Programmed-Cell-Death-Ligand 1-[PD-L1]-positiven, fortgeschrittenen, rezidivierenden oder refraktären soliden Tumor / anderem Lymphom eingeschlossen,

(nachfolgend PD-L1-positiv-Kohorte bezeichnet) und nach Einführung des 7. Amendments (14.12.2016) in der Kohorte mit rezidivierendem oder refraktärem cHL (nachfolgend r/r-cHL-Kohorte bezeichnet).

Für beide Kohorten wurden jeweils unterschiedliche Einschlusskriterien festgelegt. In der PD-L1-positiv-Kohorte wurden Kinder und Jugendliche zwischen 6 Monaten und < 18 Jahren eingeschlossen, die eine histologisch oder zytologisch dokumentierte, lokal fortgeschrittene oder metastasierte solide Malignität aufwiesen, die nicht mehr heilbar war und für die es keine Standardtherapie gab. Darüber hinaus war die Anzahl der vorherigen Therapieregime in der PD-L1-positiv-Kohorte nicht limitiert.

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

Darüber hinaus musste in beiden Kohorten der Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten ≤ 16 Jahre einem Lansky Play Score ≥ 50 sowie der Patientinnen und Patienten > 16 Jahre einem Karnofsky Play Score ≥ 50 entsprechen.

Die relevante Population mit rezidivierendem oder refraktärem cHL setzt sich folgendermaßen zusammen:

- 22 Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem cHL, davon
  - 15 Patientinnen und Patienten in der PD-L1-positiv-Kohorte und
  - 7 Patientinnen und Patienten in der r/r-cHL-Kohorte.
- 3 der 22 (13,6 %) Patientinnen und Patienten haben nur 1 Vortherapie und sind nicht relevant für das vorliegende Anwendungsgebiet. Es ist unklar, in welche Kohorten diese Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden.

Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgte in allen Kohorten der Studie KEYNOTE 051 weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation [14].

Primärer Endpunkt der Studie KEYNOTE 051 ist die objektive Ansprechrate. Sekundäre patientenrelevante Endpunkte sind Gesamtüberleben, B-Symptomatik, und UEs. Die Charakterisierung der Studie KEYNOTE 051 sowie der Intervention ist in Anhang F dargestellt.

Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

Vorgehen des pU zur Übertragung von Studienergebnissen erwachsener Patienten auf die pädiatrische Zielpopulation

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab bei Kindern ≥ 3 Jahre und Jugendlichen mit rezidivierendem oder refraktärem cHL zieht der pU neben der Evidenz aus der Studie KEYNOTE 051 einen Evidenztransfer von Erwachsenen mit rezidivierendem oder refraktärem cHL (Studie KEYNOTE 204) auf Kinder und Jugendliche heran. Der pU versucht, anhand aller Endpunkte, für die es Ergebnisse in beiden Studien gibt, die Erkenntnisse zum Zusatznutzen von Pembrolizumab bei Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche zu übertragen.

Die Übertragung von Ergebnissen von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche begründet der pU mit der Vergleichbarkeit beider Populationen hinsichtlich des Wirkmechanismus von Pembrolizumab, dem Erkrankungsbild des rezidivierenden oder refraktären cHL sowie anhand gleichgerichteter Effekte von Pembrolizumab hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen.

Die vom pU benannten gleichgerichteten Effekte beziehen sich lediglich auf Ereignisanteile, die für die Studie KEYNOTE 051 vorliegen.

Fehlende Informationsbeschaffung für die zweckmäßige Vergleichstherapie

Es fehlt jegliche Auseinandersetzung mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet für Kinder ≥ 3 Jahre und Jugendliche. Der pU führt für die weiteren Untersuchungen keine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet der vorliegenden Fragestellung durch. Eine Übertragung der Ergebnisse zu Pembrolizumab allein ist jedoch nicht sachgerecht. Für die Nutzenbewertung ist immer ein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich. Das gilt auch für einen etwaigen Evidenztransfer und daher für die potenzielle Übertragung der Ergebnisse auch zur Vergleichstherapie.

Insgesamt ist der vorliegende Studienpool für die Fragestellung 2 aufgrund der fehlenden Informationsbeschaffung für die zweckmäßige Vergleichstherapie unvollständig.

Potenziell relevanter Anteil der pädiatrischen Studienpopulation in einer fortgeschritteneren Therapielinie

Die vorliegende Nutzenbewertung umfasst u. a. für erwachsene Patientinnen und Patienten die Indikationserweiterung für Pembrolizumab in der 3. Therapielinie, zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären cHL nach einer auto-SZT oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht infrage kommt. Im Rahmen der Nutzenbewertung A17-23 wurde die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Pembrolizumab in der 4. Therapielinie, nach einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin bewertet, dabei wurde kein Zusatznutzen von Pembrolizumab festgestellt [3]. Ein Evidenztransfer eines Zusatznutzens von Erwachsenen, anhand der Ergebnisse der Studie

KEYNOTE 204, auf Kinder und Jugendliche wäre somit potenziell nur für die pädiatrische Population möglich, die entsprechend der Erwachsenenpopulation in der 3. Therapielinie mit Pembrolizumab behandelt wird.

Die pädiatrische Studienpopulation wurde in 2 unterschiedlichen Kohorten der Studie KEYNOTE 051, mit jeweils unterschiedlichen Einschlusskriterien rekrutiert. Die Studienpopulation aus der PD-L1-positiv-Kohorte umfasst 15 (68 %) Patientinnen und Patienten in einem fortgeschrittenen Therapiestadium, für die eine kurative Therapie nicht mehr indiziert ist. Die Studienpopulation aus der r/r-cHL-Kohorte umfasst 7 (32 %) Patientinnen und Patienten nach der 1. bzw. 2. Therapielinie, für die eine kurative Behandlung nicht ausgeschlossen ist. Für die vorliegende Nutzenbewertung fasst der pU diese Kohorten zusammen, woraus sich ein heterogenes Patientenkollektiv ergibt, dass sich in unterschiedlichen Therapielinien befindet. Angaben zu vorangegangenen Therapien sind in Modul 4 A unzureichend, insbesondere fehlen jegliche Angaben zu Vortherapien in den jeweiligen Kohorten, sodass nicht beurteilt werden kann, in welcher Therapielinie die Behandlung mit Pembrolizumab im Rahmen der Studie KEYNOTE 051 erfolgte. Darüber hinaus weist 40,9 % der pädiatrischen Studienpopulation eine vorangegangene Behandlung mit Brentuximab Vedotin auf. In welcher Kohorte und Therapielinie diese Behandlung erfolgte, ist ebenfalls unklar. Insgesamt ist jedoch anzunehmen, dass ein potenziell relevanter Anteil der pädiatrischen Population (maximal 40,9 %) in der 3. Therapielinie mit Brentuximab Vedotin behandelt wurde (z. B. nach einer auto-SZT) und Pembrolizumab in der nachfolgenden, 4. Therapielinie erhielt (dies würde dem Anwendungsgebiet in A17-23 entsprechen). Diese Teilpopulation ist für den vorliegenden Evidenztransfer nicht geeignet, da sich diese Kinder und Jugendlichen in einer späteren Therapielinie befinden als die erwachsenen Patientinnen und Patienten aus der Studie KEYNOTE 204.

Insgesamt ist ein Evidenztransfer von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem cHL (KEYNOTE 204) auf die pädiatrische Studienpopulation (KEYNOTE 051) nicht möglich, da die Studienpopulationen aufgrund unterschiedlicher Vorbehandlungen, u. a. mit Brentuximab Vedotin, nicht miteinander vergleichbar sind.

Weitere Aspekte

Patientenrelevante Endpunkte, die in beiden Studien (KEYNOTE 204, KEYNOTE 051) erhoben wurden und die im Rahmen eines Evidenztransfers verglichen werden können, sind limitiert auf den Endpunkt B-Symptome und die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen.

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem cHL (Fragestellung 1; KEYNOTE 204) liegen für die Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mit dem Instrument EORCT QLQ-C30) signifikante Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab vor (siehe Tabelle 15). Für die pädiatrische Studienpopulation (KEYNOTE 051) wurden patientenberichtete Endpunkte weder für die Morbidität noch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben. Die

weiteren Endpunkte zur Morbidität, die der pU in seinem Evidenztransfer berücksichtigt, stellen keine patientenrelevanten Endpunkte dar (z. B. Rate an SZT als Folgetherapie).

Zudem zeigen sich in der Studie KEYNOTE 204 für die Erwachsenenpopulation in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen u. a. in der Gesamtrate der schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Vorteile von Pembrolizumab gegenüber Brentuximab Vedotin. Ohne Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Kinderpopulation bleibt unklar, ob sich die Vorteile von Pembrolizumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten bei Kindern und Jugendlichen bestätigen lassen.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern ≥ 3 Jahren und Jugendlichen mit rezidivierendem oder refraktärem cHL nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht infrage kommt, liegen keine geeigneten Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

In der Gesamtbetrachtung ergibt sich für Kinder ≥ 3 Jahre und Jugendliche mit rezidivierendem oder refraktärem cHL nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht infrage kommt, kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist somit für die Fragestellung 2 nicht belegt.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der anhand der Evidenz aus der Studie KEYNOTE 051 und des Evidenztransfers von Erwachsenen (KEYNOTE 204) auf Kinder ≥ 3 Jahre und Jugendliche einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der ursprünglichen zweckmäßigen Vergleichstherapie, eine patientenindividuelle Therapie, ableitet.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 16 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 16: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Erwachsene Patientinnen und Patienten[b] mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt	eine Therapie nach Maßgabe des Arztes	Patientinnen und Patienten für welche Brentuximab Vedotin die geeignete Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen[c]
		Patientinnen und Patienten für welche Brentuximab Vedotin nicht die geeignete Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt: Zusatznutzen nicht belegt
Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt	eine Therapie nach Maßgabe des Arztes	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Erwachsene Patientinnen und Patienten im bereits bewerteten Anwendungsgebiet (Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach einer auto-SZT und Behandlung mit Brentuximab Vedotin, oder nach Versagen einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin wenn eine auto-SZT nicht infrage kommt, siehe Dossierbewertung A17-23 [3]; Beschluss [4] und Tragende Gründe [5] des G-BA) sind nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist das neu hinzugekommene Anwendungsgebiet gemäß der Indikationserweiterung maßgeblich.
c. In die Studie KEYNOTE 204 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.

auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das Hodgkin-Lymphom (HL) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [14]. Demnach ist Pembrolizumab angezeigt als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären cHL bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren und Erwachsenen nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht infrage kommt.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien in 2 Fragestellungen:

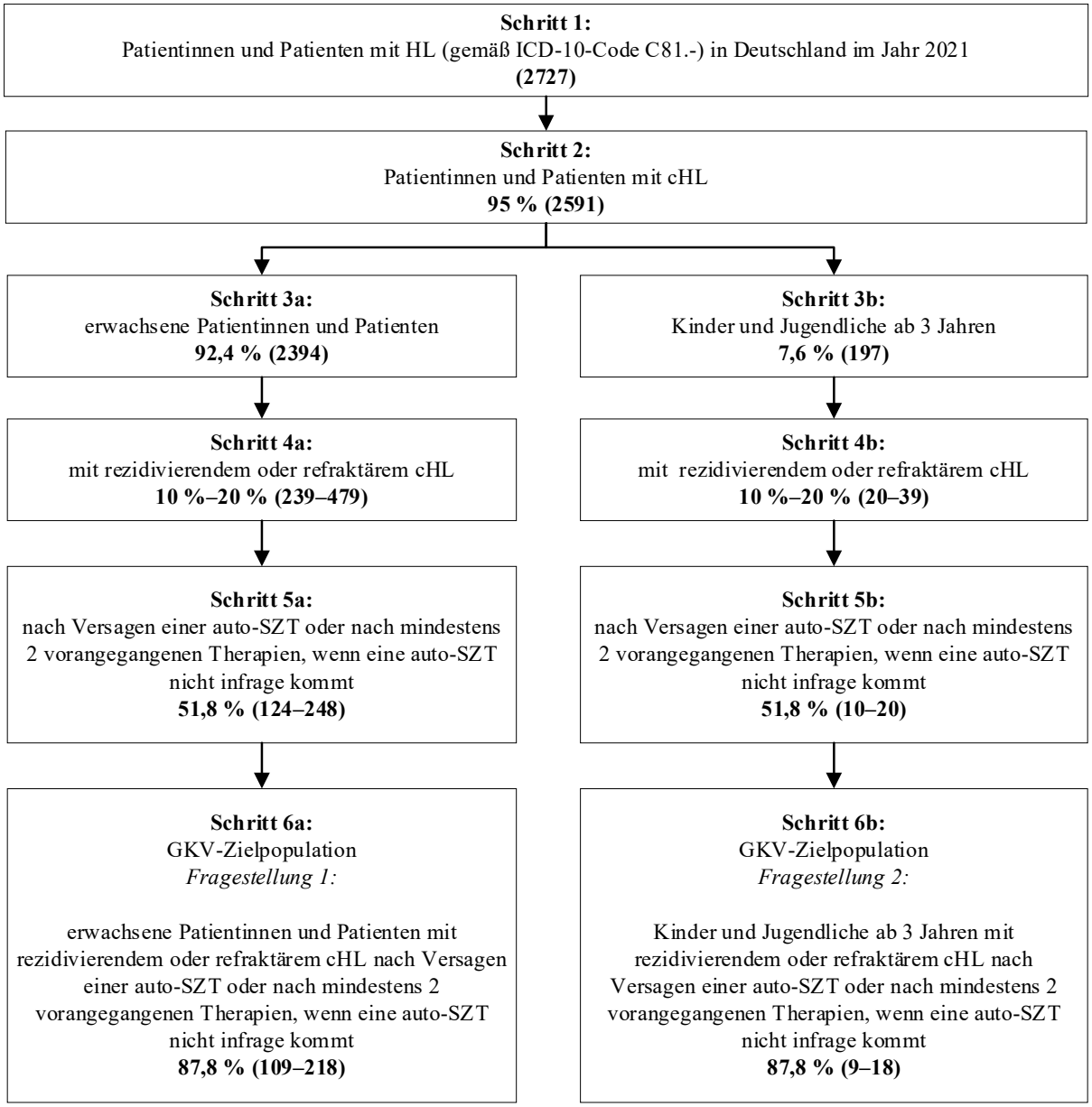
- Fragestellung 1: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem cHL nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht infrage kommt
- Fragestellung 2: Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem cHL nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht infrage kommt

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Trotz im Allgemeinen guter Prognosen für Patientinnen und Patienten mit cHL sieht der pU insbesondere im Anwendungsgebiet einen sehr hohen therapeutischen Bedarf, um eine effektive Remission zu erzielen. Die Therapieoptionen sind laut pU sehr gering. Insbesondere für Kinder und Jugendliche gäbe es bislang keine zugelassenen medikamentösen Therapien, weshalb sie regelhaft in klinischen Studien behandelt werden.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU berechnet die Anzahl der Patientinnen und Patienten in den Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) für die Fragestellungen 1 und 2 in mehreren Schritten, die im Folgenden beschrieben werden und in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt sind.



Angabe der Anzahl der Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern.
auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; cHL: klassisches Hodgkin-Lymphom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision

Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit HL in Deutschland

Der pU extrapoliert die vom Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) veröffentlichten geschlechtsspezifischen rohen Inzidenzraten der Jahre 2007 bis 2016 für das HL, klassifiziert nach dem Diagnosecode der Gruppe C81.- gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) [24], mittels linearer Regression und errechnet so die rohen Inzidenzraten für das Jahr 2021

(Mädchen und Frauen: 2,8/100 000 Personen; Jungen und Männer: 3,8/100 000 Personen). Multipliziert mit den vom Statistischen Bundesamt vorausberechneten Bevölkerungszahlen für das Jahr 2021 (Variante G1-L2-W2) nach Geschlecht [25] schätzt der pU insgesamt eine Anzahl von 2727 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit HL in Deutschland für das Jahr 2021.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit cHL

Nach Angaben des pU macht das cHL 95 % aller HL aus [16,17,26,27]. Histologisch davon abzugrenzen ist laut pU das noduläre lymphozyten-prädominante HL, welches eine eigenständige Erkrankung darstellt und nicht der Zielpopulation angehört. Der pU wendet somit den Anteil von 95 % auf die in Schritt 1 ausgewiesene Patientenzahl an und ermittelt eine Anzahl von 2591 Patientinnen und Patienten mit cHL.

Schritt 3a: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit cHL

Um den Anteil erwachsener Patientinnen und Patienten mit cHL zu ermitteln, greift der pU auf die altersgruppenspezifischen Inzidenzen des HL des Jahres 2016 vom ZfKD zurück [24]. Er nimmt an, dass sich die Neuerkrankungsfälle innerhalb der Altersgruppe der 15- bis 19-Jährigen (n = 172) gleichmäßig verteilen, sodass in dieser Altersgruppe von 34,4 Neuerkrankungen pro Lebensjahr auszugehen sei. Entsprechend addiert der pU 68,8 neu erkrankte Patientinnen und Patienten in einem Alter von 18 und 19 Jahren zu der Patientenzahl der über 20-Jährigen hinzu und ermittelt so eine Anzahl von 2298 erwachsene, neu erkrankte Patientinnen und Patienten im Jahr 2016. Dies entspricht laut pU einem Anteil von 92,4 % an der Gesamtzahl der Inzidenz des HL im Jahr 2016 (n = 2488).

Der pU wendet den Anteilswert anschließend auf die in Schritt 2 ermittelte Patientenzahl an und errechnet so eine Anzahl von 2394 neu erkrankten, erwachsenen Patientinnen und Patienten mit cHL für das Jahr 2021.

Schritt 3b: Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit cHL

Ausgehend von dem in Schritt 3a ermittelten Anteil Erwachsener an allen Neuerkrankungsfällen mit cHL geht der pU folglich von einem Anteil von Kindern und Jugendlichen von 7,6 % (= 100 % minus 92,4 %) aus. Gemäß der Fachinformation [14] ist Pembrolizumab im Indikationsgebiet bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 3 Jahren angezeigt (siehe Abschnitt 3.1.1). Der pU verzichtet dabei darauf, den Anteil der unter 3-Jährigen von der ermittelten Patientenzahl abzuziehen, da gemäß der S1-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) [28] das HL vor dem 3. Lebensjahr selten auftrete.

Analog zu Schritt 3a wendet der pU den Anteilswert auf die in Schritt 2 ermittelte Patientenzahl an und errechnet eine Anzahl von 197 neu erkrankten Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit cHL für das Jahr 2021.

Schritt 4a: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem cHL

Der pU gibt an, dass die Heilungsraten bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HL nach der Erstlinientherapie gemäß einer Übersichtsarbeit von Bröckelmann et al. (2018) [29] je nach Alter, Risikogruppe und Art der Behandlung bei 80 % bis 90 % liegen. Er ergänzt, dass es gemäß einer Übersichtsarbeit der Autoren von Tresckow und Moskowitz (2016) [30] in 10 % bis 20 % der Fälle nach der ersten Therapie zu einem Rezidiv kommt oder die Patientinnen und Patienten nicht auf die Behandlung ansprechen und somit primär progredient oder refraktär sind.

Der pU setzt somit die für das Anwendungsgebiet relevante Anteilsspanne von 10 % bis 20 % auf die in Schritt 3a ermittelte Patientenzahl an und berechnet eine Spanne von 239 bis 479 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem cHL.

Schritt 4b: Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem cHL

Der pU weist darauf hin, dass bei Kindern und Jugendlichen der Anteil an Betroffenen mit Langzeitremission ähnlich hoch sei wie bei Erwachsenen (siehe Schritt 4a). Auch bei Kindern und Jugendlichen sei die Erkrankung in 10 % bis 20 % der Fälle primär progredient oder refraktär. Hierzu zitiert er 3 Quellen: die Behandlungsempfehlungen der EuroNet Pediatric Hodgkin Lymphoma Group [31] sowie 2 Studien von Dörffel et al. (2003) [32] und Mauz-Körholz et al. [33].

Der pU setzt die Anteilsspanne von 10 % bis 20 % auf die in Schritt 3b ermittelte Patientenzahl an und berechnet so eine Spanne von 20 bis 39 Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem cHL.

Schritt 5a: Erwachsene Patientinnen und Patienten aus Schritt 4a nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht infrage kommt

Der pU gibt an, dass einer aktuellen Analyse der Datenbank der German Hodgkin Study Group (GHSG) zufolge das progressionsfreie Überleben bei Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem cHL 10 Jahre nach dem 1. Rezidiv bei insgesamt 48,2 % liegt. In der Analyse seien sowohl Patientinnen und Patienten eingegangen, die mit einer auto-SZT mit oder ohne Konsolidierungstherapie behandelt wurden als auch solche, die nicht für eine auto-SZT infrage kamen und daher eine andere Rezidivtherapie erhielten.

Im Umkehrschluss schätzt der pU, dass bei 51,8 % (= 100 % minus 48,2 %) der Betroffenen die Erkrankung erneut rezidiviert oder refraktär ist. Der pU geht dabei von einer geringen Überschätzung aus, da Verstorbene mit jeglicher Todesursache bei diesem Anteil enthalten seien. Er setzt schließlich den Anteil von 51,8 % auf die in Schritt 4a ermittelte Patientenzahl an und ermittelt so eine Spanne von 124 bis 248 Patientinnen und Patienten.

Schritt 5b: Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren aus Schritt 4b nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht infrage kommt

Der pU räumt ein, dass er für die Gesamtpopulation der pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem cHL inklusive derer, die nicht für eine auto-SZT infrage kommen, keine Daten zur Rezidivrate aus Deutschland oder internationalen Untersuchungen identifizieren konnte. Da sich jedoch der Verlauf der Erkrankung zwischen Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen auf Grundlage seiner Erläuterungen in Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2 des Dossiers nicht unterscheide, geht der pU von vergleichbaren Rezidivraten aus. Folglich setzt der pU den bereits in Schritt 5a verwendeten Anteil von 51,8 % auf die in Schritt 4b ermittelte Patientenzahl an und berechnet so eine Spanne von 10 bis 20 Patientinnen und Patienten.

Schritt 6a und 6b: GKV-Zielpopulation für Fragestellung 1 und 2

Der pU setzt einen GKV-Anteil von 87,8 % [34,35] auf die in den Schritten 5a und 5b ermittelten Patientenzahlen an und berechnet so für Fragestellung 1 eine Spanne von 109 bis 218 Patientinnen und Patienten und für Fragestellung 2 eine Spanne von 9 bis 18 Patientinnen und Patienten in den jeweiligen GKV-Zielpopulationen.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Folgende Aspekte sind jedoch kritisch zu sehen:

Zu Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit HL in Deutschland

Es ist zu beachten, dass der pU in diesem Schritt lediglich neu erkrankte Patientinnen und Patienten für das Betrachtungsjahr heranzieht. Dadurch werden Patientinnen und Patienten vernachlässigt, die in vorherigen Jahren am HL erkrankt sind, deren Erkrankung rezidiviert oder refraktär ist und bei denen eine auto-SZT versagt oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien keine auto-SZT infrage kommt und somit im Betrachtungsjahr ebenfalls in die Zielpopulation fallen. Somit ist die in diesem Schritt vom pU ermittelte Patientenzahl insgesamt unterschätzt.

Zu Schritt 4a: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem cHL

Bei den vom pU zur Anteilsgewinnung herangezogenen Übersichtsarbeiten [29,30] handelt es sich in Bezug auf die für diesen Schritt relevante Fragestellung um Sekundärliteratur. Die aus der Quelle von Bröckelmann et al. [29] entnommene Anteilsspanne von 80 % bis 90 % stellt lediglich eine Heilungsrate nach der Erstlinientherapie dar. Somit können im restlichen Anteil von 10 % bis 20 % nicht nur Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer Erkrankung, sondern auch Verstorbene aufgrund jeglicher Ursache enthalten sein. Zudem wird die aus der Übersichtsarbeit der Autoren von Tesckow und Moskowitz [30] entnommene Anteilsspanne dort ohne Verweis auf eine Primärquelle angegeben.

Die vom pU angegebene Anteilsspanne deckt sich mit den Angaben in den vergleichbaren Schritten in vorherigen Verfahren des vergleichbaren Abwendungsgebiets zu Pembrolizumab aus dem Jahr 2017 [3,36] und zu Brentuximab aus dem Jahr 2013 [37,38].

Insgesamt ist die vom pU angesetzte Anteilsspanne in diesem Schritt mit Unsicherheit behaftet.

Zu Schritt 4b: Kinder und Jugendlich ab 3 Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem cHL

Die vom pU in diesem Schritt angesetzte Anteilsspanne von 10 % bis 20 % ist mit Unsicherheit behaftet.

Dies ist zum einen darin begründet, dass die vom pU zitierte multizentrischen Studie von Dörffel et al. [32] (2003) mit Datenerhebung zwischen 1995 und 2001 mangelnde Aktualität vorweist, da davon ausgegangen werden kann, dass aktuell zum Einsatz kommende Therapien der Erstlinie andere Wirksamkeiten aufweisen.

Zum anderen lässt sich diese Spanne der Anteile teilweise nicht vollständig auf die hierzu herangezogenen Quellen zurückführen. Beispielsweise wurde in der weiteren vom pU herangezogenen multizentrischen, europäischen Studie von Mauz-Körholz et al. [33] bei einem Anteil von 90,7 % der 573 untersuchten Kindern und Jugendlichen mit cHL ein progressionsfreien 5-Jahres-Überleben nach Erstlinientherapie erreicht. Das progressionsfreie Überleben beinhaltet jedoch gemäß Definition der Studie nicht nur den Zeitraum bis zum Eintreten einer Progression oder eines Rezidivs der Erkrankung, sondern auch des Versterbens der Patientinnen und Patienten aufgrund jeglicher Ursache. Damit wäre der Anteil nicht vollständig auf die für diesen Schritt relevante Zielpopulation übertragbar.

Zu Schritt 5a und 5b: Patientinnen und Patienten aus Schritt 4a und 4b nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht infrage kommt

Wie vom pU selbst erwähnt, ist eine geringe Überschätzung des ermittelten Anteils von 51,8 % möglich, weil die in Schritt 5a und 5b herangezogene Angabe zum progressionsfreien Überleben aus der Analyse der GHSG-Datenbank verstorbene Patientinnen und Patienten jeglicher Todesursache enthält. In Modul 3 A des Dossiers liegen jedoch keine ausreichenden Angaben zur grundsätzlichen Methodik der Analyse vor, sodass sich der Anteilswert nicht abschließend bewerten lässt. Es fehlen beispielsweise Angaben zur Anzahl oder Altersstruktur der betrachteten Patientinnen und Patienten sowie zur allgemeinen Erfassung von Therapien und Behandlungslinien innerhalb der Datenbank. Dies führt in der Gesamtschau zur Unsicherheit der in Schritt 5a und 5b ermittelten Zielpopulationen für Fragestellung 1 und 2.

Gesamtbewertung

Die vom pU angegebenen Spannen in den GKV-Zielpopulationen für Fragestellung 1 und 2 sind insbesondere aufgrund der herangezogenen, teilweise nur begrenzt geeigneten Quellen in

den Schritten 4a und 4b sowie fehlender Angaben zur herangezogenen Analyse in den Schritten 5a und 5b mit Unsicherheit behaftet. Zudem ist die GKV-Zielpopulationen in beiden Fragestellungen aufgrund der in Schritt 1 unberücksichtigten Patientinnen und Patienten, die vor dem Betrachtungsjahr neu erkrankt sind und im Betrachtungsjahr in die Zielpopulation von Pembrolizumab fallen, unterschätzt.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Analog zu dem Vorgehen in Schritt 1 seiner Herleitung extrapoliert der pU die vom ZfKD veröffentlichten geschlechtsspezifischen rohen Inzidenz- und 5-Jahres-Prävalenzraten des HL der Jahre 2007 bis 2016 mittels linearer Regression und errechnet so jene für die Jahre 2022 bis 2026. Dabei geht er von einem leichten Anstieg der Inzidenz und Prävalenz aus.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 17 in Verbindung mit Tabelle 18.

In der Nutzenbewertung wurden für die Fragestellung 1 Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert (siehe Abschnitt 2.3.3.2). Dadurch wird die Zielpopulation für Fragestellung 1 in Patientinnen und Patienten, für welche Brentuximab Vedotin die geeignete Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt und jene, für welche Brentuximab Vedotin nicht die geeignete Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt, unterteilt. Zu Anteilen dieser Teilpopulationen an der Zielpopulation für die Fragestellung 1 liegen im Dossier keine Angaben vor.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat sowohl für erwachsene Patientinnen und Patienten (Fragestellung 1) als auch für Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren (Fragestellung 2) mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht infrage kommt die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- eine Therapie nach Maßgabe des Arztes.

Laut G-BA besteht für Fragestellung 1 eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten / in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Er ergänzt, dass auch für Fragestellung 2 die in den Therapieempfehlungen benannten Wirkstoffe mit Ausnahme von Procarbazin nicht zugelassen sind.

Der pU führt folgende Therapieoptionen als zweckmäßige Vergleichstherapien auf:

- Für Fragestellung 1: Bendamustin, Brentuximab Vedotin, Etoposid, Gemcitabin, Lenalidomid, Vinblastinsulfat, Vinorelbin und Strahlentherapie
- Für Fragestellung 2: Brentuximab Vedotin, Brentuximab Vedotin in Kombination mit Bendamustin sowie Nivolumab

Für Fragestellung 1 werden ausschließlich die Angaben des pU zu Brentuximab Vedotin, Etoposid, Vinblastinsulfat und der Strahlentherapie bewertet. Die übrigen Wirkstoffe werden in der Bewertung nicht berücksichtigt, da diese in dem vorliegenden Anwendungsgebiet weder zugelassen noch verordnungsfähig sind. Für Fragestellung 2 werden die Angaben des pU zu Brentuximab Vedotin, Brentuximab Vedotin in Kombination mit Bendamustin sowie Nivolumab ebenfalls nicht bewertet, da diese Einzelwirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen für pädiatrische Patientinnen und Patienten in dem vorliegenden Anwendungsgebiet weder zugelassen noch verordnungsfähig sind.

Etoposid ist für die Behandlung des HL gemäß Fachinformation nur in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt [39]. Der pU stellt ausschließlich die Monotherapie von Etoposid dar. Die Angaben des pU werden dennoch bewertet. Es ist zu beachten, dass sich zusätzliche Kosten für den / die Kombinationspartner ergeben.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der Arzneimittel entsprechen den Fachinformationen und sind überwiegend nachvollziehbar.

Da in den Fachinformationen von Pembrolizumab, Etoposid und Vinblastinsulfat [14,39,40] jeweils keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Für Brentuximab Vedotin veranschlagt der pU 8 bis 16 Behandlungstage pro Jahr. Dies entspricht den Angaben der Fachinformation, wonach Patientinnen und Patienten, bei denen eine Stabilisierung oder Besserung der Erkrankung erreicht wird, mindestens 8 Zyklen und bis zu maximal 16 Zyklen erhalten sollten [15]. Der Fachinformation ist zudem zu entnehmen, dass die Behandlung bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgesetzt werden sollte [15]. Es ist darauf hinzuweisen, dass somit eine Behandlung auch über das gesamte Jahr (entspricht 17,4 Behandlungen) möglich ist.

Für Etoposid setzt der pU eine Gabe an den Tagen 1, 3 und 5 alle 3 Wochen an und berechnet so 52,2 Behandlungstage. Gemäß Fachinformation wird Etoposid mit einer Dosis pro Tag von 50 bis 100 mg/m² Körperoberfläche (KOF) an den Tagen 1 bis 5 oder mit einer Dosis pro Tag von 100 bis 120 mg/m² KOF 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, verabreicht [39].

Demnach ergibt sich sowohl eine niedrigere als auch höhere Anzahl an Behandlungstagen als vom pU angegeben.

Für Vinblastinsulfat veranschlagt der pU eine Gabe von 1-mal pro Woche (entspricht 52,1 Behandlungstage). Vinblastinsulfat ist gemäß Empfehlung der Fachinformation nicht häufiger als 1-mal innerhalb von 7 Tagen anzuwenden [40]. Es ist darauf hinzuweisen, dass daher eine weniger häufige Gabe als 1-mal alle 7 Tage und somit eine geringere Anzahl an Behandlungstagen möglich ist.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch der Arzneimittel entsprechen den Fachinformationen und sind überwiegend nachvollziehbar.

Der Verbrauch von Pembrolizumab für Kinder und Jugendliche (Fragestellung 2) und Brentuximab Vedotin richtet sich nach dem Körpergewicht. Der Verbrauch von Etoposid richtet sich nach der KOF. Der Verbrauch von Vinblastinsulfat kann sowohl basierend auf dem Körpergewicht als auch auf der KOF ermittelt werden. Für Fragestellung 1 legt der pU für seine Berechnungen die durchschnittlichen Körpermaße von Erwachsenen (≥ 18 Jahre) gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [41] sowie ggf. die Du Bois-Formel zugrunde. Für Fragestellung 2 legt der pU zur Berechnung des Verbrauchs von Pembrolizumab das durchschnittliche Körpergewicht von 3 bis < 4-Jährigen (16,2 kg) als Untergrenze und 17 bis < 18-Jährigen (67 kg) als Obergrenze zugrunde [42].

Für Etoposid veranschlagt der pU in Übereinstimmung mit der Fachinformation eine Dosis pro Gabe von 100 mg/m² KOF. Für den vom pU gewählten Behandlungsmodus wird zudem eine Dosis pro Gabe von 120 mg/m² KOF empfohlen [39]. Unter Berücksichtigung aller möglichen Behandlungsmodi und Dosierungen der Fachinformation (siehe Abschnitt 3.2.1) ergeben sich sowohl ein geringerer als auch höherer Verbrauch als vom pU angegeben.

Für Vinblastinsulfat setzt der pU eine Dosis pro Gabe von 4 bis 6 mg/m² KOF an. Dies entspricht der durchschnittlichen Erhaltungsdosis gemäß Fachinformation [40]. Unter Berücksichtigung der in der Fachinformation zusätzlich als Höchstdosis ausgewiesenen Erhaltungsdosis von 0,5 mg/kg Körpergewicht (oder 18,5 mg/m² KOF) [40] ergibt sich ein höherer Verbrauch für die Obergrenze als vom pU angegeben. Zudem ist darauf hinzuweisen, dass eine Anfangsdosis von 0,1 mg/kg Körpergewicht (3,7 mg/m² KOF) in der Fachinformation als sinnvoll erachtet wird [40].

Für die Strahlentherapie geht der pU von einer Bestrahlungsdosis von 30 Gray (Gy) aus, aufgeteilt auf 15 bis 17 Anwendungen mit Einzeldosen von jeweils 1,8 bis 2 Gy. Die Angaben des pU zur Gesamtbestrahlungsdosis stimmen mit der S3-Leitlinie [16] für Patientinnen und Patienten in fortgeschrittenen Stadien, die eine vorausgegangene Polychemotherapie erhalten haben und bei denen eine Indikation für eine additive Strahlentherapie besteht, überein.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Pembrolizumab und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.01.2021 wieder.

Zur Ermittlung der Kosten der Strahlentherapie zieht der pU das Vorgehen aus dem Beschluss des G-BA zu Trastuzumab Emtansin aus dem Jahr 2014 [43] heran. Darin wurden die Jahrestherapiekosten der Strahlentherapie über die Fallwerte für 1 bzw. 2 Quartale gemäß der Abrechnungsstatistik der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) aus dem Jahr 2012 quantifiziert. Dem Honorarbericht der KBV für das 4. Quartal 2018 [44] entnimmt der pU den Honorarumsatz je Behandlungsfall des entsprechenden Quartals (1039,84 €) und ermittelt so Kosten in Höhe von 1039,84 € bis 2079,68 € pro Patientin bzw. Patient.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind weitgehend nachvollziehbar.

Für Brentuximab Vedotin, Etoposid und Vinblastinsulfat können die Kosten für die Infusionstherapien unter Berücksichtigung der in den Fachinformationen ausgewiesenen Infusionsdauern abweichen [15,39,40].

Für Etoposid setzt der pU Kosten zur Ermittlung eines vollständigen Blutstatus je Zyklus an. Es ergeben sich abweichend höhere Kosten, da die hämatologischen Parameter zu Beginn der Therapie und vor jeder nachfolgenden Dosis von Etoposid bestimmt werden sollten [39].

Für Pembrolizumab und Brentuximab Vedotin berücksichtigt der pU nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, wie beispielsweise die Überwachung der Leberfunktion [14,15].

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern bzw. Zytostatika gemäß Hilfstaxe gibt der pU – mit Ausnahme von Brentuximab Vedotin – korrekt für die von ihm veranschlagte Anzahl an Behandlungen an.

Für Brentuximab Vedotin ist gemäß Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [45] ein Zuschlag von 81 € pro applikationsfertiger Einheit abrechnungsfähig. Es ergeben sich somit höhere Kosten gemäß Hilfstaxe als vom pU veranschlagt.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 19 in Abschnitt 4.4.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten beinhalten – mit Ausnahme der Strahlentherapie – Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

Der pU ermittelt für Pembrolizumab in der Fragestellung 1 Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 100 388,69 € bis 101 071,21 €. Für Fragestellung 2 beziffert er diese mit 51 218,12 € bis 101 071,21 €. Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel.

Für Brentuximab Vedotin sind die angegebenen Arzneimittelkosten plausibel. Für Etoposid können sich unter Berücksichtigung aller relevanten Angaben gemäß Fachinformation (siehe Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2) höhere und niedrigere Arzneimittelkosten ergeben als vom pU ausgewiesen. Insgesamt sind die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Etoposid jedoch unterschätzt, da zusätzliche Kosten für den / die Kombinationspartner nicht berücksichtigt wurden (siehe Abschnitt 3.2). Für Vinblastinsulfat sind die vom pU als Untergrenze angegebenen Arzneimittelkosten plausibel, für die Obergrenze ergeben sich unter Zugrundelegung der in der Fachinformation ausgewiesenen Höchstdosis (siehe Abschnitt 3.2.2) höhere Kosten.

Für die Strahlentherapie sind die vom pU bezifferten Jahrestherapiekosten unter Annahme der von ihm zugrunde gelegten Kostenermittlung (siehe Abschnitt 3.2.3) plausibel.

Die vom pU veranschlagten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind weitgehend nachvollziehbar. Die Angaben zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind für die von ihm veranschlagte Anzahl an Behandlungen – mit Ausnahme von Brentuximab Vedotin – plausibel. Für Brentuximab Vedotin ergeben sich höhere Kosten gemäß Hilfstaxe.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU diskutiert Aspekte zu Therapieabbrüchen und Patientenpräferenzen. Er listet zudem Kontraindikationen gemäß Fachinformation [14], wobei er aufgrund dessen keine wesentliche Einschränkung des Umfangs der Zielpopulation annimmt. Der pU erläutert, dass die Entwicklung der Versorgungsanteile von Pembrolizumab nur schwer vorherzusagen sei, da hierbei vielfältige Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssen. Mangels belastbarer Daten könne eine Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile für Pembrolizumab derzeit nicht erfolgen.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Pembrolizumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Pembrolizumab 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 2 vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht infrage kommt, angezeigt.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab sind je nach Fragestellung unterschiedlich.

Tabelle 17 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 17: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Erwachsene Patientinnen und Patienten[b] mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt	eine Therapie nach Maßgabe des Arztes	Patientinnen und Patienten für welche Brentuximab Vedotin die geeignete Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen[c]
		Patientinnen und Patienten für welche Brentuximab Vedotin nicht die geeignete Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt: Zusatznutzen nicht belegt
Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt	eine Therapie nach Maßgabe des Arztes	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Erwachsene Patientinnen und Patienten im bereits bewerteten Anwendungsgebiet (Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach einer auto-SZT und Behandlung mit Brentuximab Vedotin, oder nach Versagen einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin wenn eine auto-SZT nicht infrage kommt, siehe Dossierbewertung A17-23 [3]; Beschluss [4] und Tragende Gründe [5] des G-BA) sind nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist das neu hinzugekommene Anwendungsgebiet gemäß der Indikationserweiterung maßgeblich.
c. In die Studie KEYNOTE 204 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.

auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 18: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Bezeichnung der Patientengruppe**	**Anzahl der Patientinnen und Patienten[a]**	**Kommentar**
Pembrolizumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem cHL nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht infrage kommt (Fragestellung 1)	109–218	Die vom pU angegebenen Spannen in den GKV-Zielpopulationen für Fragestellung 1 und 2 sind aufgrund methodischer Mängel mit Unsicherheit behaftet. Zudem sind sie aufgrund der in Schritt 1 unberücksichtigten Patientinnen und Patienten, die vor dem Betrachtungsjahr erkrankt sind und im Betrachtungsjahr in die Zielpopulation fallen, unterschätzt.
	davon, für welche Brentuximab Vedotin die geeignete Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt	keine Angabe	
	davon, für welche Brentuximab Vedotin nicht die geeignete Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt	keine Angabe	
	Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem cHL nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht infrage kommt (Fragestellung 2)	9–18	

a. Angabe des pU

auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; cHL: klassisches Hodgkin-Lymphom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 19: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Patientengruppe**	**Arzneimittel-kosten in €[a]**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €[a]**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in €[a]**	**Jahres-therapie-kosten in €[a]**	**Kommentar**
Zu bewertendes Arzneimittel						
Pembrolizumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem cHL nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht infrage kommt (Fragestellung 1)	99 706,18	64,82–129,63	617,70–1235,40	100 388,69 – 101 071,21	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Die vom pU veranschlagten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind weitgehend nachvollziehbar.

Tabelle 19: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Patientengruppe**	**Arzneimittel-kosten in €[a]**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €[a]**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in €[a]**	**Jahres-therapie-kosten in €[a]**	**Kommentar**
Zweckmäßige Vergleichstherapie[b]						
Brentuximab Vedotin[c]	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem cHL nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht infrage kommt (Fragestellung 1)	77 633,04–155 266,08	155,68–311,36	568,00–1136,00	78 356,72–156 713,44	Für Brentuximab Vedotin sind die angegebenen Arzneimittelkosten plausibel. Für Etoposid sind die Angaben insgesamt unterschätzt, da zusätzliche Kosten für den / die Kombinationspartner nicht berücksichtigt wurden.[d] Für Vinblastinsulfat sind die vom pU als Untergrenze angegebenen Arzneimittelkosten plausibel, für die Obergrenze ergeben sich unter Zugrundelegung der in der Fachinformation ausgewiesenen Höchstdosis höhere Kosten. Die vom pU veranschlagten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind weitgehend nachvollziehbar. Die Angaben zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind für die von ihm veranschlagte Anzahl an Behandlungen – mit Ausnahme von Brentuximab Vedotin – plausibel. Für Brentuximab Vedotin ergeben sich höhere Kosten gemäß Hilfstaxe.
Etoposid[d]		3993,30	408,03	4228,20	8629,53	
Vinblastinsulfat		5891,99–11 783,98	401,17	4220,10	10 513,26–16 405,25	
Strahlentherapie		1039,84–2079,68[e]	0	0	1039,84–2079,68	Die Angaben sind unter Annahme der vom pU zugrunde gelegten Kostenermittlung plausibel.
Bendamustin		18 260,53	208,00	2106,00	20 574,53	Die Bewertung der Angaben entfällt (siehe Abschnitt 3.2).
Gemcitabin		6995,82	290,55	3159,00	10 445,37	
Lenalidomid		101 593,57	0	0	101 593,57	
Vinorelbin		7061,89–8513,14	388,15	4220,10	11 670,14–13 121,39	

Tabelle 19: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Patientengruppe**	**Arzneimittel-kosten in €[a]**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €[a]**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in €[a]**	**Jahres-therapie-kosten in €[a]**	**Kommentar**
Zu bewertendes Arzneimittel						
Pembrolizumab	Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem cHL nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht infrage kommt (Fragestellung 2)	49 853,09–99 706,18	129,63	1235,40	51 218,12–101 071,21	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Die vom pU veranschlagten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind weitgehend nachvollziehbar.
Zweckmäßige Vergleichstherapie[b]						
Brentuximab Vedotin	Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem cHL nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht infrage kommt (Fragestellung 2)	12 938,84–38 816,52	77,84	284,00	13 300,68–39 178,36	Die Bewertung der Angaben entfällt (siehe Abschnitt 3.2).
Brentuximab Vedotin + Bendamustin		11 078,79–64 271,63	99,78–206,16	699,00–1398,00	11 877,57–65 875,79	
Nivolumab		33 112,03–79 613,87	479,20	1853,10	35 444,32–81 946,17	

Tabelle 19: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Patientengruppe**	**Arzneimittel-kosten in €[a]**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €[a]**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in €[a]**	**Jahres-therapie-kosten in €[a]**	**Kommentar**

a. Angaben des pU
b. Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt: eine Therapie nach Maßgabe des Arztes.
c. Brentuximab Vedotin wird angewendet bei der Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ HL: 1. nach einer auto-SZT oder 2. nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt [15].
d. Etoposid ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung des HL bei erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten [39].
e. Therapiekosten auf Basis des Honorarumsatzes je Behandlungsfall für das 4. Quartal 2018 gemäß dem Honorarbericht der KBV (siehe Abschnitt 3.2.3)

auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; CD: Cluster of Differentiation; cHL: klassisches Hodgkin-Lymphom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HL: Hodgkin-Lymphom; KBV: Kassenärztliche Bundesvereinigung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

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

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

Die Behandlung mit KEYTRUDA® muss von einem in der Durchführung von onkologischen Therapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Jeder Arzt, der KEYTRUDA® verordnet, muss mit der Fachinformation und den Vorgaben zur Behandlung vertraut sein. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA® mit dem Patienten besprechen. Der Patientenpass wird dem Patienten bei jeder Verordnung zur Verfügung gestellt.

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

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

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

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

Vor der Produkteinführung von KEYTRUDA® in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format des Schulungs- und Informationsprogramms einschließlich der Kommunikationsmedien und der Verbreitungsmodalitäten, sowie alle weiteren Aspekte bzgl. des Programms mit der jeweiligen zuständigen nationalen Behörde (für Deutschland: Paul-Ehrlich-Institut [PEI]) abstimmen.

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

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

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: https://www.g-ba.de/richtlinien/42/.

3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (klassisches Hodgkin-Lymphom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2017 [Zugriff: 01.06.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a17-23_pembrolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

4. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) [online]. 2017 [Zugriff: 15.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3127/2017-11-17_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-288_BAnz.pdf.

5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewer-tung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom) [online]. 2017 [Zugriff: 15.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4659/2017-11-17_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-288_TrG.pdf.

6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom, vorbehandelte Patienten, ≥ 3 Jahre); zweckmäßige Vergleichstherapie. [Demnächst verfügbar unter: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/670/#zweckmaessige-vergleichstherapie].

7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-068. Stand: 29. Mai. 2020.

8. Merck Sharp & Dohme. A Phase III, Randomized, Open-label, Clinical Trial to Compare Pembrolizumab with Brentuximab Vedotin in Subjects with Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma; study P204V01MK3475; Clincial Study Report [unveröffentlicht]. 2020.

9. Merck Sharp & Dohme. A phase III, randomized, open-label, clinical trial to compare pembrolizumab with brentuximab vedotin in subjects with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma [online]. [Zugriff: 21.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005053-12.

10. Merck Sharp & Dohme. Study of pembrolizumab (MK-3475) vs. brentuximab vedotin in participants with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (MK-3475-204/KEYNOTE-204) [online]. 2020 [Zugriff: 21.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684292.

11. Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A et al. Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): an interim analysis of a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol 2021; 22(4): 512-524. https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00005-X.

12. Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A et al. Effect of Pembrolizumab (Pembro) Monotherapy Versus Brentuximab Vedotin (BV) on Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (R/R cHL): Exploratory Analysis of the Randomized, Phase 3 Keynote-204 Study By Prior Lines of Therapy. Blood 2020; 136(Suppl 1): 12. https://dx.doi.org/10.1182/blood-2020-142565.

13. European Medicines Agency. Assessment report Keytruda (Pembrolizumab); Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0090 [online]. 2021 [Zugriff: 12.04.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0090-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

14. MSD Sharp & Dohme. KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 12.04.2021]. URL: https://www.fachinfo.de/.

15. Takeda. ADCETRIS 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2020 [Zugriff: 13.04.2021]. URL: https://www.fachinfo.de/.

16. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe. Leitlinienprogramm Onkologie: Hodgkin Lymphom – S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten", Version 3.0. Stand: Oktober [online]. 2020 [Zugriff: 21.01.2021]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Hodgkin/Version_3/LL_Hodgkin_Lymphom_Langversion_3.0.pdf.

17. Fuchs M, Borchmann P, Greil R et al. Hodgkin Lymphom [online]. 2021 [Zugriff: 12.04.2021]. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/hodgkin-lymphom/@@guideline/html/index.html.

18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.

19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_dwa-entwurf-fuer-version-6-0_v1-0.pdf.

20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 01.03.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-97_atezolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung: wie soll, vor dem Hintergrund der Veröffentlichung des Methodenpapiers 6.0 des IQWiG am 5. November 2020, derzeit in der Dossiererstellung mit der Bestimmung von klinischen Relevanzschwellen bei komplexen Skalen umgegangen werden? [online]. [Zugriff: 20.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#wie-soll-vor-dem-hintergrund-der-veroffentlichung-des-methodenpapiers-60-des-iqwig-am-5-november-2020-derzeit-in-der-dossiererstellung-mit-der-bestimmung-von-klinischen-relevanzschwellen-bei-komplexen-skalen-umgegangen-werden.

22. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1.

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

24. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage - Morbus Hodgkin (C81) [online]. 2021 [Zugriff: 25.01.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.

25. Statistisches Bundesamt. Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Hauptvarianten 1 bis 9 [online]. 2019 [Zugriff: 25.01.2021]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/_inhalt.html#sprg251412.

26. Eichenauer DA, Engert A. Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a unique disease deserving unique management. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2017; 2017(1): 324-328. https://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2017.1.324.

27. Hartmann S, Eichenauer DA, Plutschow A 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): 4246-4252; quiz 4292. https://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-07-515825.

28. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Stiftung Deutsche Krebshilfe. Patientenleitlinie Hodgkin Lymphom, 2. Auflage, Stand: Dezember [online]. 2018 [Zugriff: 21.01.2021]. URL: https://www.krebshilfe.de/infomaterial/Patientenleitlinien/Hodgkin-Lymphom_Patientenleitlinie_DeutscheKrebshilfe.pdf.

29. Bröckelmann PJ, Boll B. Moving things forward in Hodgkin lymphoma. F1000Res 2018; 7. https://dx.doi.org/10.12688/f1000research.16077.1.

30. von Tresckow B, Moskowitz CH. Treatment of relapsed and refractory Hodgkin Lymphoma. Semin Hematol 2016; 53(3): 180-185. https://dx.doi.org/10.1053/j.seminhematol.2016.05.010.

31. Daw S, Hasenclever D, Mascarin M 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. https://dx.doi.org/10.1097/HS9.0000000000000329.

32. Dörffel W, Luders H, Ruhl U 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): 139-145. https://dx.doi.org/10.1055/s-2003-39372.

33. Mauz-Körholz C, Hasenclever D, Dörffel W 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): 3680-3686. https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.26.9381.

34. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Juli [online]. 2020 [Zugriff: 25.01.2021]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2020Bund_Juli_2020.pdf.

35. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit. Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. Datenstand: 4. Januar [online]. 2021 [Zugriff: 25.01.2021]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html.

36. MSD Sharp & Dohme. Pembrolizumab (KEYTRUDA): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2017 [Zugriff: 01.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/292/#tab/dossier.

37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Brentuximab Vedotin: Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2013 [Zugriff: 01.06.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/g12-05_brentuximab_vedotin_bewertung_35a_abs1_satz10_sgbv.pdf.

38. Takeda Pharma Vertrieb. Brentuximabvedotin (ADCETRIS): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2012 [Zugriff: 01.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/47/#tab/dossier.

39. Hexal. Fachinformation Etoposid HEXAL. Stand: Oktober [online]. 2019 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.hexal.biz/praeparate/dokumente/fi/etoposid_hx_fi-1586262319.pdf.

40. Teva. Fachinformation Vinblastinsulfat Teva (Vinblastinsulfat) 1 mg/ml Injektionslösung. Stand: Januar [online]. 2020 [Zugriff: 09.07.2020]. URL: https://www.fachinfo.de/.

41. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.

42. Statistisches Bundesamt. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht; Jahr: 2017; Geschlecht: alle Geschlechter [online]. 2018 [Zugriff: 21.04.2021]. URL: http://www.gbe-bund.de.

43. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [online]. 2014 [Zugriff: 21.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2008/2014-06-19_AM-RL-XII_Trastuzumab-Emtansin_2014-01-01-D-084_BAnz.pdf.

44. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Honorarbericht für das vierte Quartal [online]. 2018 [Zugriff: 21.01.2021]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/Honorarbericht_Quartal_4_2018.pdf.

45. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen; Preisbildung für parenterale Lösungen; Stand 15. Februar 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 21.04.2021]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20210215_Anlage_3_16.Ergaenzungsvereinbarung_Hilfstaxe.pdf.

Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 20: Häufige UEs[a] (Gesamtpopulation / Teilpopulation) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] **PT[b]**	**Pembrolizumab** **N = 148**	**Brentuximab Vedotin** **N = 152**
	N = 121	***N = 125***
KEYNOTE 204 (Datenschnitt 16.01.2020)		
Gesamtrate UEs[c]	145 (98,0)	143 (94,1)
Gesamtrate UEs[c]	*118 (97,5)*	*119 (95,2)*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	27 (18,2)	39 (25,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems[d]	*25 (20,7)*	*34 (27,2)*
Anaemie	9 (6,1)	13 (8,6)
Neutropenie	10 (6,8)	20 (13,2)
Neutropenie	*9 (7,4)*	*17 (13,6)*
Endokrine Erkrankungen	30 (20,3)	6 (3,9)
Endokrine Erkrankungen[d]	*23 (19,0)*	*5 (4,0)*
Hypothyreose	28 (18,9)	4 (2,6)
Hypothyreose	*23 (19,0)*	*3 (2,4)*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	65 (43,9)	79 (52,0)

Tabelle 20: Häufige UEs[a] (Gesamtpopulation / Teilpopulation) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] **PT[b]**	**Pembrolizumab** **N = 148**	**Brentuximab Vedotin** **N = 152**
	N = 121	***N = 125***
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts[d]	*53 (43,8)*	*66 (52,8)*
Abdominalschmerz	10 (6,8)	15 (9,9)
Verstopfung	11 (7,4)	19 (12,5)
Verstopfung[d]	*8 (6,6)*	*17 (13,6)*
Diarrhoe	29 (19,6)	25 (16,4)
Übelkeit	21 (14,2)	37 (24,3)
Übelkeit[d]	*17 (14,0)*	*29 (23,2)*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	64 (43,2)	59 (38,8)
Erschöpfung	23 (15,5)	28 (18,4)
Fieber	29 (19,6)	20 (13,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	98 (66,2)	69 (45,4)
Nasopharyngitis	17 (11,5)	8 (5,3)
Pneumonie	12 (8,1)	9 (5,9)
Infektion der oberen Atemwege	28 (18,9)	22 (14,5)
Harnwegsinfektion	16 (10,8)	4 (2,6)
Harnwegsinfektion[d]	*12 (9,9)*	*3 (2,4)*
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	17 (11,5)	19 (12,5)
Infusionsbedingte Reaktion	5 (3,4)	12 (7,9)
Untersuchungen	46 (31,1)	39 (25,7)
Alaninaminotransferase erhoeht	13 (8,8)	15 (9,9)
Aspartataminotransferase erhoeht	12 (8,1)	11 (7,2)
Neutrophilenzahl erniedrigt	3 (2,0)	10 (6,6)
Gewicht erniedrigt	5 (3,4)	11 (7,2)
Gewicht erniedrigt[d]	*3 (2,5)*	*10 (8)*
Gewicht erhoeht	10 (6,8)	2 (1,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	30 (20,3)	29 (19,1)
Appetit vermindert	9 (6,1)	14 (9,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	56 (37,8)	48 (31,6)
Arthralgie	13 (8,8)	11 (7,2)
Rueckenschmerzen	19 (12,8)	18 (11,8)
Myalgie	7 (4,7)	10 (6,6)
Schmerz in einer Extremitaet	13 (8,8)	7 (4,6)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	11 (7,4)	2 (1,3)

Tabelle 20: Häufige UEs[a] (Gesamtpopulation / Teilpopulation) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] **PT[b]**	**Pembrolizumab** **N = 148**	**Brentuximab Vedotin** **N = 152**
	N = 121	***N = 125***
Erkrankungen des Nervensystems	39 (26,4)	77 (50,7)
Erkrankungen des Nervensystems[d]	*30 (24,8)*	*63 (50,4)*
Kopfschmerzen	15 (10,1)	15 (9,9)
Periphere Neuropathie	6 (4,1)	28 (18,4)
Periphere Neuropathie[d]	*5 (4,1)*	*22 (17,6)*
Paraesthesie	7 (4,7)	10 (6,6)
Paraesthesie[d]	*6 (5,0)*	*8 (6,4)*
Periphere sensorische Neuropathie	4 (2,7)	21 (13,8)
Periphere sensorische Neuropathie[d]	*3 (2,5)*	*17 (13,6)*
Psychiatrische Erkrankungen	21 (14,2)	27 (17,8)
Psychiatrische Erkrankungen[d]	*17 (14,0)*	*22 (17,6)*
Angst	7 (4,7)	12 (7,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	22 (14,9)	7 (4,6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	11 (7,4)	4 (2,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	67 (45,3)	40 (26,3)
Husten	25 (16,9)	20 (13,2)
Dyspnoe	11 (7,4)	9 (5,9)
Schmerzen im Oropharynx	12 (8,1)	5 (3,3)
Pneumonitis	13 (8,8)	3 (2,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	65 (43,9)	56 (36,8)
Juckreiz	26 (17,6)	18 (11,8)
Ausschlag	13 (8,8)	13 (8,6)
Gefäßerkrankungen	14 (9,5)	10 (6,6)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen
c. ausschließlich der MedDRA-Begriffe „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“
d. Häufige SOC / PT für die relevante Teilpopulation sind in *kursiv* dargestellt. Diese sind nicht vollständig, da der pU in Modul 4 A die Gesamtpopulation heranzieht und Subgruppenanalysen für das Merkmal „vorangegangene Therapie“ nur für UEs, die in der Gesamtpopulation einen statistisch signifikanten Effekt aufweisen, durchgeführt hat.

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 21: Häufige SUEs[a] (Gesamtpopulation[b] / Teilpopulation) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[c] **PT[c]**	**Pembrolizumab** **N = 148**	**Brentuximab Vedotin** **N = 152**
	N = 121	***N = 125***
KEYNOTE 204 (Datenschnitt 16.01.2020)		
Gesamtrate SUEs[d]	44 (29,7)	32 (21,1)
Gesamtrate SUEs[d]	*36 (29,8)*	*30 (24,0)*
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	18 (12,2)	12 (7,9)
Pneumonie	8 (5,4)	5 (3,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	11 (7,4)	6 (3,9)
Pneumonitis	8 (5,4)	1 (0,7)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
b. Angaben zu Häufigen SOC / PT für die relevante Teilpopulation sind in Modul 4 A nicht vorhanden, da der pU in Modul 4 A die Gesamtpopulation heranzieht und Subgruppenanalysen für das Merkmal „vorangegangene Therapie“ nur für UEs, die in der Gesamtpopulation einen statisch signifikanten Effekt aufweisen, durchgeführt hat. Bei den hier aufgeführten SOC / PT ergaben sich in der Gesamtpopulation keine statistisch signifikanten Effekte.
c. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen
d. ausschließlich der MedDRA-Begriffe „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 22: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)[a] (Gesamtpopulation / Teilpopulation) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] **PT[b]**	**Pembrolizumab** **N = 148**	**Brentuximab Vedotin** **N = 152**
	N = 121	***N = 125***
KEYNOTE 204 (Datenschnitt 16.01.2020)		
Gesamtrate schwere UEs[c]	65 (43,9)	66 (43,4)
Gesamtrate schwere UEs[c]	***55 (45,5)***	***55 (44,0)***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	14 (9,5)	21 (13,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems[d]	*14 (11,6)*	*19 (15,2)*
Neutropenie	4 (2,7)	13 (8,6)
Neutropenie[d]	*4 (3,3)*	*12 (9,6)*
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	23 (15,5)	16 (10,5)
Pneumonie	8 (5,4)	5 (3,3)
Untersuchungen	9 (6,1)	12 (7,9)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (2,7)	12 (7,9)[e]
Erkrankungen des Nervensystems[d]	*4 (3,3)*	*6 (4,8)*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	10 (6,8)	6 (3,9)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen
c. ausschließlich der MedDRA-Begriffe „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“
d. Häufige SOC / PT für die relevante Teilpopulation sind in *kursiv* dargestellt. Diese sind nicht vollständig, da der pU in Modul 4 A die Gesamtpopulation heranzieht und Subgruppenanalysen für das Merkmal „vorangegangene Therapie“ nur für schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), die in der Gesamtpopulation einen statistisch signifikanten Effekt aufweisen, durchgeführt hat.
e. Davon sind 5 Ereignisse dem PT „periphere Neuropathie“ und 2 Ereignisse dem PT „periphere sensorische Neuropathie“ zuzuordnen.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs (Gesamtpopulation[a] / Teilpopulation) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin (mehrseitige Tabelle)

Studie **SOC[b]** **PT[b]**	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
	Pembrolizumab **N = 148**	**Brentuximab Vedotin** **N = 152**
	N = 121	***N = 125***
KEYNOTE 204 (Datenschnitt 16.01.2020)		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs[c]	20 (13,5)	27 (17,8)
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs[c]	16 (13,2)	21 (16,8)
Herzerkrankungen	0 (0)	1 (0,7)
Kardiomyopathie	0 (0)	1 (0,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (2)	1 (0,7)
Bakteraemie	1 (0,7)	0 (0)
Escherichia-Infektion	1 (0,7)	0 (0)
Meningitis	0 (0)	1 (0,7)
Pilzinfektion der Atemwege	1 (0,7)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,7)	3 (2)
Infusionsbedingte Reaktion	1 (0,7)	3 (2)
Untersuchungen	1 (0,7)	0 (0)
Bilirubin im Blut erhoeht	1 (0,7)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0 (0)	1 (0,7)
Muskelspasmen	0 (0)	1 (0,7)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	1 (0,7)	0 (0)
Plattenepithelkarzinom der Zervix	1 (0,7)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,7)	17 (11,2)
Enzephalitis autoimmun	1 (0,7)	0 (0)
Hypoaesthesie	0 (0)	1 (0,7)
Neuromuskulaerer Schmerz	0 (0)	1 (0,7)
Periphere Neuropathie	0 (0)	8 (5,3)
Paraesthesie	0 (0)	1 (0,7)
Periphere motorische Neuropathie	0 (0)	1 (0,7)
Periphere sensorische Neuropathie	0 (0)	6 (3,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (1,4)	1 (0,7)
Akute Nierenschaedigung	1 (0,7)	0 (0)
Nephropathie	1 (0,7)	0 (0)
Tubulo-interstitielle Nephritis	0 (0)	1 (0,7)

Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs (Gesamtpopulation[a] / Teilpopulation) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] **PT[b]**	**Pembrolizumab** **N = 148**	**Brentuximab Vedotin** **N = 152**
	N = 121	***N = 125***
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	11 (7,4)	2 (1,3)
Interstitielle Lungenerkrankung	2 (1,4)	1 (0,7)
Pneumonitis	9 (6,1)	0 (0)
Respiratorische Insuffizienz	0 (0)	1 (0,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0 (0)	1 (0,7)
Ekzem	0 (0)	1 (0,7)

a. Angaben zu häufigen SOC / PT für die relevante Teilpopulation sind in Modul 4 A nicht vorhanden, da der pU in Modul 4 A die Gesamtpopulation heranzieht.
b. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen
c. ausschließlich der MedDRA-Begriffe „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Anhang B Suchstrategien

Studienregister

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: http://www.clinicaltrials.gov
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
hodgkin AND (pembrolizumab OR mk-3475 OR mk3475 OR sch-900475 OR sch900475)

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(pembrolizumab OR mk-3475 OR mk3475 OR (mk 3475) OR sch-900475 OR sch900475 OR (sch 900475)) AND hodgkin

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: http://apps.who.int/trialsearch
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
pembrolizumab AND hodgkin OR mk-3475 AND hodgkin OR mk3475 AND hodgkin OR mk 3475 AND hodgkin OR sch-900475 AND hodgkin OR sch900475 AND hodgkin OR sch 900475 AND hodgkin

Anhang C Ergänzende Angaben zur Charakterisierung der Studie KEYNOTE 204

C.1 Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 24: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin (Studie KEYNOTE 204; Gesamtpopulation)

Studie **Dauer Studienphase** **Endpunktkategorie**	**Pembrolizumab** **N = 151**	**Brentuximab Vedotin** **N = 153**
KEYNOTE 204 (Datenschnitt: 16.01.2020)		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	10,02 [k. A.]	4,81 [k. A.]
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	24,9 [k. A.]	24,3 [k. A.]
Morbidität	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen		
UEs		
Median [Min; Max]	11,01 [k. A.]	5,8 [k. A.]
SUEs		
Median [Min; Max]	12,98 [k. A.]	7,77 [k. A.]

k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse

C.2 Angaben zu antineoplastischen Vortherapien

Tabelle 25: Häufige antineoplastische Vortherapien[a] – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin (Studie KEYNOTE 204; Gesamtpopulation)

Studie **Wirkstoff**	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
	Pembrolizumab N = 148	**Brentuximab Vedotin N = 152**
KEYNOTE 204 (Datenschnitt: 16.01.2020)		
Bendamustin	25 (16,9)	23 (15,1)
Bleomycin	132 (89,2)	131 (86,2)
Bleomycin Sulfat	3 (2)	7 (4,6)
Brentuximab Vedotin	5 (3,4)	10 (6,6)
Carboplatin	36 (24,3)	39 (25,7)
Carmustin	26 (17,6)	29 (19,1)
Chlorambucil	5 (3,4)	5 (3,3)
Cisplatin	67 (45,3)	61 (40,1)
Cyclophosphamid	44 (29,7)	51 (33,6)
Cytarabin	72 (48,6)	70 (46,1)
Dacarbazin	126 (85,1)	120 (78,9)
Doxorubicin	140 (94,6)	139 (91,4)
Doxorubicin Hydrochlorid	6 (4,1)	9 (5,9)
Etoposid	86 (58,1)	88 (57,9)
Gemcitabin	57 (38,5)	82 (53,9)
Ifosfamid	67 (45,3)	61 (40,1)
Lomustin	6 (4,1)	5 (3,3)
Melphalan	34 (23,0)	43 (28,3)
Mitoxantrone Hydrochlorid	1 (0,7)	6 (3,9)
Oxaliplatin	4 (2,7)	5 (3,3)
Procarbazin	23 (15,5)	32 (21,1)
Rituximab	7 (4,7)	5 (3,3)
Vinblastin Sulfat	125 (84,5)	129 (84,9)
Vincristin	39 (26,4)	34 (22,4)
Vincristine Sulfat	2 (1,4)	5 (3,3)
Vinorelbin Tartrat	33 (22,3)	40 (26,3)

a. Angaben zu einzelnen antineoplastischen Vortherapien, welche bei mindestens 5 Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm eingesetzt wurden.

n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten

C.3 Angaben zu Folgetherapien

Tabelle 26: Angaben zur ersten Folgetherapie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin (Studie KEYNOTE 204; Gesamtpopulation)

Studie **Wirkstoffklasse** **Wirkstoff**	**Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)**	
	Pembrolizumab **N = 151**	**Brentuximab Vedotin** **N = 153**
KEYNOTE 204 (Datenschnitt: 16.01.2020)		
Haben keine Folgetherapie erhalten[a]	70 (46,4)	41 (26,8)
Verstorben ohne eine Folgetherapie erhalten zu haben	7 (4,6)	11 (7,2)
Erste Folgetherapie[b] war eine SZT	0 (0)	0 (0)
Erste Folgetherapie[b] war eine Radiotherapie	5 (3,3)	6 (3,9)
Erste Folgetherapie[b] war eine systemische Therapie[c]	69 (45,7)	95 (62,1)
Vinca-Alkaloide und Analoga	16 (10,6)	22 (14,4)
Vinblastin	3 (2,0)	11 (7,2)
Vinorelbin	10 (6,6)	10 (6,5)
Alkylsulfonate	2 (1,3)	8 (5,2)
Busulfan	2 (1,3)	8 (5,2)
Anthracycline und verwandte Substanzen	9 (6,0)	7 (4,6)
Glukokortikoide	14 (9,3)	26 (17,0)
Dexamethason	7 (4,6)	17 (11,1)
Monoklonale Antikörper	55 (36,4)	69 (45,1)
Brentuximab vedotin	51 (33,8)	13 (8,5)
Nivolumab	8 (5,3)	33 (21,6)
Pembrolizumab	3 (2,0)	26 (17,0)
Stickstoffsenf-Analoga	42 (27,8)	47 (30,7)
Bendamustine	19 (12,6)	20 (13,1)
Cyclophosphamide	12 (8,0)	17 (11,1)
Melphalan	18 (11,9)	21 (13,7)
Nitrosoharnstoffe	14 (9,3)	16 (10,5)
Carmustine	12 (8,0)	14 (9,2)
Platinverbindungen	9 (6,0)	18 (11,8)
Cisplatin	6 (4,0)	14 (9,1)
Podophyllotoxin Derivate	23 (15,2)	27 (17,7)
Etoposid	23 (15,2)	27 (17,7)
Purinanaloga	7 (4,6)	10 (6,5)
Fludarabine phosphate	7 (4,6)	8 (5,2)
Pyrimidin Analoga	28 (18,5)	36 (23,5)
Cytarabine	16 (10,6)	21 (13,7)
Gemcitabin	15 (9,9)	20 (13,1)

Tabelle 26: Angaben zur ersten Folgetherapie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin (Studie KEYNOTE 204; Gesamtpopulation)

Studie **Wirkstoffklasse** **Wirkstoff**	**Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)**	
	Pembrolizumab **N = 151**	**Brentuximab Vedotin** **N = 153**

a. die Zusammensetzung dieser Patientengruppe geht aus Modul 4 A nicht hervor. Potenziell befindet sich hierunter die Patientengruppe, welche zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts noch unter Behandlung war (n = 13 vs. n = 3); die Patientengruppe welche die maximale Zyklen mit der Studienmedikation erreichte und danach noch keine Krankheitsprogression aufweist (Anzahl geht aus Modul 4 A nicht hervor); die Patientengruppe welche aus anderen Gründen als Krankheitsprogression (z. B. UE) die Studienmedikation abbrach und direkt infolge eine konditionierende Therapie vor einer SZT erhielt (Anzahl geht aus Modul 4 A nicht hervor); sowie Studienabbrecher
b. Als erste Folgetherapie werden alle Therapien berücksichtigt (systemische Therapien und / oder Radiotherapien und / oder SZT), denen eine Krankheitsprogression vorausgeht, bzw. im Falle keiner Krankheitsprogression nur die Therapien, die vom pU nicht als konditionierende Therapien vor einer SZT gewertet werden.
c. Angaben zu einzelnen systemischen Therapien, welche bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm eingesetzt wurden

n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SZT: Stammzelltransplantation; UE: unerwünschte Ereignisse

Tabelle 27: Angaben zur SZT als Folgetherapie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin (Studie KEYNOTE 204; relevante Teilpopulation)

Studie **Wirkstoffklasse** **Wirkstoff**	**Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)**	
	Pembrolizumab **N = 124**	**Brentuximab Vedotin** **N = 125**
KEYNOTE 204 (Datenschnitt: 16.01.2020)		
Gesamt: SZT als Folgetherapie[a]	36 (29,0)	35 (28,0)
auto-SZT[b]	23 (19,0)	25 (20,0)
allo-SZT[b]	14 (11,6)	12 (9,6)
auto- und allo-SZT	k. A.	k. A.

a: umfasst SZT, welche im weiteren Studienverlauf als Folgetherapie, d. h. nicht nur als erste Folgetherapie, durchgeführt wurde
b. Angabe aus Kuruvilla 2020 [12], unklar wie Patientinnen und Patienten sowohl mit einer auto- als auch einer allo-SZT berücksichtigt wurden (Datenschnitt unklar)

allo: allogene; auto: autologe; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SZT: Stammzelltransplantation

Tabelle 28: Angaben zur SZT als Folgetherapie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin (Studie KEYNOTE 204; Gesamtpopulation)

Studie **Wirkstoffklasse** **Wirkstoff**	**Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)**	
	Pembrolizumab **N = 151**	**Brentuximab Vedotin** **N = 153**
KEYNOTE 204 (Datenschnitt: 16.01.2020)		
Gesamt: SZT als Folgetherapie[a]	43 (28,5)	45 (29,4)
auto-SZT	29 (19,2)	32 (20,9)
allo-SZT	13 (8,6)	11 (7,2)
auto- und allo-SZT	1 (0,7)	2 (1,3)

a: umfasst SZT, welche im weiteren Studienverlauf als Folgetherapie, d. h. nicht als nur als erste Folgetherapie, durchgeführt wurde

allo: allogene; auto: autologe; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SZT: Stammzelltransplantation

Anhang D Ergänzende Darstellung von Ergebnissen

D.1 Ergänzende Darstellung zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Tabelle 29: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin (Studie KEYNOTE 204; relevante Teilpopulation)

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Pembrolizumab**		**Brentuximab Vedotin**		**Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin**
	N	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[a] [95 %-KI]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR [95 %-KI][b]; p-Wert[b,c]**
KEYNOTE 204					
Morbidität					
Gesundheitszustand (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung[d])					
EQ-5D VAS (7 Punkte)	121	n. e. [15,1; n. b.] 38 (31,4)	124	8,6 [5,6; n. b.] 45 (36,3)	0,69 [0,44; 1,08]; 0,105
EQ-5D VAS (10 Punkte)	121	n. e. 34 (28,1)	124	11,0 [7,5; n. b.] 43 (34,7)	0,65 [0,41; 1,03]; 0,065

a. Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
b. Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Vorangegangene auto-SZT (ja vs. nein) und Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Frührezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie vs. Spätrezidiv ≥ 12 Monate nach Erstlinientherapie)
c. 2-seitiger p-Wert (Wald-Test)
d. definiert als eine Abnahme des Scores um mindestens 7 bzw. 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert

auto: autologe; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SZT: Stammzelltransplantation; VAS: visuelle Analogskala

D.2 Ergänzende Darstellung zum Endpunkt B-Symptome

Tabelle 30: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin (Gesamtpopulation)

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Pembrolizumab**		**Brentuximab Vedotin**		**Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin**
	N	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[a] [95 %-KI]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR [95 %-KI][b]; p-Wert[b, c]**
KEYNOTE 204					
Morbidität					
B-Symptome[d]	106[e]	n. e. 10 (9,4)	116[e]	n. e. 14 (12,1)	0,44 [0,18; 1,04]; 0,062
Fieber	106[e]	k. A. 4 (3,8)	116[e]	k. A. 3 (2,6)	k. A.
Nachtschweiß	106[e]	k. A. 5 (4,7)	116[e]	k. A. 11 (9,5)	k. A.
Gewichtabnahme	106[e]	k. A. 3 (2,8)	116[e]	k. A. 5 (4,3)	k. A.

a. Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
b. Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Vorangegangene auto-SZT (ja vs. nein) und Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Frührezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie vs. Spätrezidiv ≥ 12 Monate nach Erstlinientherapie)
c. 2-seitiger p-Wert (Wald-Test)
d. Operationalisiert als Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von mindestens einem B-Symptom (Fieber > 38°C, Nachtschweiß, unerklärbarer Gewichtsverlust > 10 % des Körpergewichts in ≤ 6 Monaten).
e. Berücksichtigt werden ausschließlich Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn keine B-Symptome aufgewiesen haben.

auto: autologe; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SZT: Stammzelltransplantation

D.3 Ergänzende Darstellung zu immunvermittelten SUEs und schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Tabelle 31: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin (Gesamtpopulation)

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Pembrolizumab**		**Brentuximab Vedotin**		**Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin**
	N	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[a] [95 %-KI]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR [95 %-KI][b]; p-Wert[b, c]**
KEYNOTE 204					
Nebenwirkungen					
immunvermittelte SUEs	148	n. e. 13 (8,8)	152	n. e. 5 (3,3)	2,15 [0,76; 6,10]; 0,152
immunvermittelte schwere UEs[d]	148	n. e. 11 (7,4)	152	n. e. 5 (3,3)	1,56 [0,53; 4,57]; 0,415

a. Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
b. Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate und Konfidenzintervall nach Wald-Statistik
c. 2-seitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
d. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis

Anhang E Kaplan-Meier-Kurven

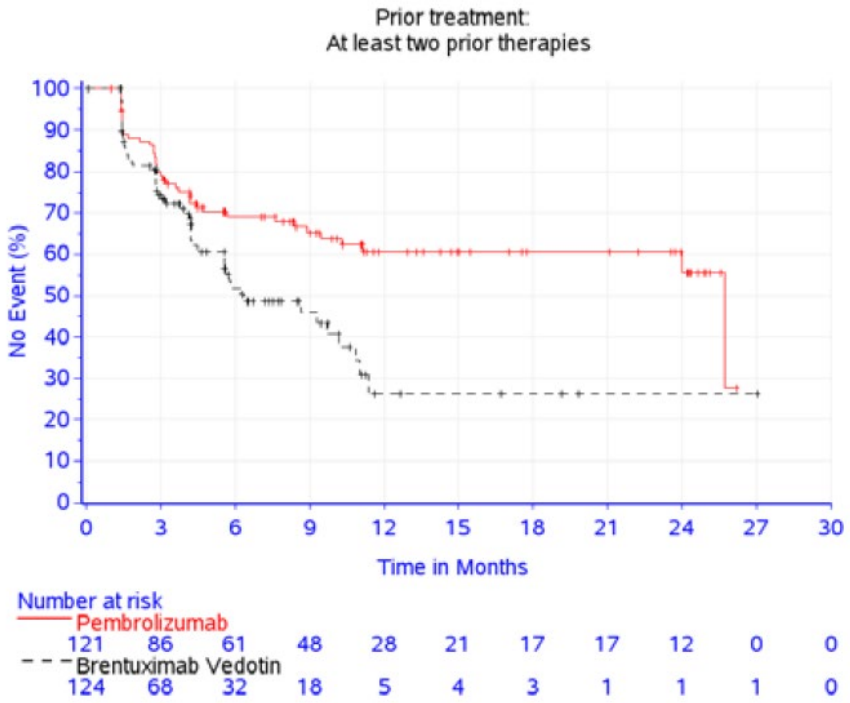


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte), Studie KEYNOTE 204, 2. Datenschnitt (16.01.2020)

Anhang F Charakterisierung der Studie KEYNOTE 051

Tabelle 32: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie KEYNOTE 051 (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte[a]
KEYNOTE 051	1-armig, offen	▪ Kinder ≥ 6 Monate und Jugendliche < 18 Jahre mit PD-L1-positiven[b] ▫ fortgeschrittenem Melanom[c] oder ▫ fortgeschrittenen, rezidivierenden oder refraktären soliden Tumoren oder anderen Lymphomen[c] oder ▫ fortgeschrittenen, rezidivierenden oder refraktären MSI-H soliden Tumoren[c, d] ▪ Kinder und Jugendliche ≥ 3 Jahre und < 18 Jahre mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom[e, f] nach ≥ 1 vorangegangenen Therapie[g] ▫ refraktär nach Erstlinientherapie ▫ Hochrisiko und Rezidiv nach Erstlinientherapie ▫ refraktär oder Rezidiv nach Zweitlinientherapie ▪ für beide Kohorten: Lansky Play Score ≥ 50 (Kinder / Jugendliche ≤ 16 Jahre) oder Karnofsky Play Score ≥ 50 (Jugendliche > 16 Jahre)	Pembrolizumab (N = 161) Davon vom pU ausgewertete Teilpopulation: Pembrolizumab (n = 22)	Screening: bis zu 28 Tage Behandlung: 24 Monate[h] oder bis Krankheitsprogression[i], inakzeptabler Toxizität, Auftreten interkurrenter Erkrankungen oder Therapieabbruch nach Entscheidung des Arztes oder der Patientinnen und Patienten Beobachtung: maximal bis zum Tod, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Studienende	51 Zentren in Australien, Brasilien, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Kanada, Neuseeland, Schweden, Südkorea, USA, Vereinigtes Königreich 03/2015–laufend Datenschnitte[j]: 8. Datenschnitt: 03.09.2018 9. Datenschnitt: 10.01.2020	Phase I: Dosisfindung, Dosisbestätigung und Charakterisierung PK, Sicherheit und Verträglichkeit Phase I / II: primär: Objektive Ansprechrate (zentrale Bewertung), UEs sekundär: Gesamtüberleben

Tabelle 32: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie KEYNOTE 051 (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte[a]

a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Patienten-Relevanz. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu potenziell patientenrelevanten Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4 A.
b. In Phase II der Studie wurden nach Rücksprache mit dem Sponsor auch Patientinnen und Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren bei ausgewählten Tumorentitäten eingeschlossen.
c. histologisch oder zytologisch dokumentierte, lokal fortgeschrittene oder metastasierende solide Malignität, die nicht heilbar ist und bei der die vorherige Standardtherapie versagt hat oder für die es keine Standardtherapie gibt oder für die die Standardtherapie als ungeeignet erachtet wird. Die Anzahl der vorherigen Therapieregime ist nicht limitiert. Erkrankung messbar gemäß RECIST 1.1.
d. Rekrutierung dieser Patientinnen und Patienten erst nach dem Amendment vom 28.08.2017.
e. messbar gemäß IWG-Kriterien 2007: Messwert > 15 mm im längsten Durchmesser oder > 10 mm auf der kurzen Achse
f. Bis zu Amendment 7 wurden Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem cHL in der Kohorte mit fortgeschrittenen, rezidivierenden oder refraktären soliden Tumoren oder anderen Lymphomen eingeschlossen (n = 15). Anschließend wurden Patientinnen und Patienten in der neuen Kohorte mit rezidivierendem oder refraktären cHL (n = 7), unabhängig von PD-L1-Status, eingeschlossen.
g. Von 22 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten befanden sich 19 Patienten in einer späteren Therapielinie.
h. Patientinnen und Patienten mit komplettem Ansprechen nach ≥ 8 Zyklen Pembrolizumab und Erhalt von ≥ 2 Zyklen nach komplettem Ansprechen durften die Behandlung mit Pembrolizumab unterbrechen. Diese und Patientinnen und Patienten, die nach 24 Monaten Behandlung mindestens den Status „stabile Erkrankung“ erreicht hatten (gilt nicht für die Kohorte mit rezidivierendem oder refraktären cHL), konnten im Falle eines späteren bestätigten Krankheitsprogresses die Behandlung für ca. 1 weiteres Jahr (maximal 17 Zyklen) fortsetzen, sofern sie zwischenzeitlich keine andere Antikrebstherapie erhalten haben. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 10.01.2020 betraf dies 2 Patientinnen oder Patienten.
i. gemäß IWG-Kriterien
j. Es waren keine Datenschnitte im Protokoll präspezifiziert. Für die ersten 7 Datenschnitte liegen nur Kongress-Präsentationen vor. Die Ergebnisse des 8. und 9. Datenschnitts wurden der Zulassungsbehörde übermittelt.

cHL: klassisches Hodgkin-Lymphom: IWG: International Working Group (Internationale Arbeitsgruppe); MSI-H: Microsatellite Instability-High (hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität); n: ausgewertete Teilpopulation; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PK: Pharmakokinetik; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST 1.1: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 33: Charakterisierung der Intervention – Studie KEYNOTE 051

Studie	Intervention
KEYNOTE 051	Pembrolizumab Phase II[a]: Pembrolizumab, 2 mg/kg KG[b], i. v., alle 3 Wochen **Dosisanpassungen** Therapieunterbrechungen bzw. Therapieabbruch aufgrund von UEs sind erlaubt[c].
	Vorbehandlung erlaubt: ▪ Behandlung eines Melanoms mit Ipilimumab nicht erlaubt[d]: ▪ Antikörper gegen PD-1, PD-L1 oder PD-L2 oder gegen einen stimulatorischen oder ko-inhibitorischen T-Zell-Rezeptor ▪ Transplantation eines soliden Organs ▪ allogene hematopoetische SZT ≤ 5 Jahre vor Studienbeginn[e] ▪ systemische Therapie bei aktiver Autoimmunerkrankung ≤ 2 Jahre vor Studienbeginn ▪ Prüfpräparate ≤ 4 Wochen vor der Randomisierung ▪ systemische Tumortherapie (einschließlich Prüfpräparate) ≤ 14 Tage vor Studienbeginn oder keine Besserung von UEs[f] (mindestens CTCAE-Grad ≤ 1) aufgrund dieser vorherigen Therapie ▪ Strahlentherapie ≤ 14 Tage vor Beginn der Studienmedikation[g] ▪ systemische Steroidtherapie[h] oder andere immunsuppressive Therapien ≤ 7 Tage vor Randomisierung **Begleitbehandlung** erlaubt: ▪ systemische Glukokortikoide ausschließlich zur Behandlung akuter Symptome von UEs bzw. um allergische Reaktionen zu vermeiden ▪ Prämedikation aufgrund infusionsbedingter Reaktionen: Diphenhydramin, 1 mg/kg (maximal 50 mg) oder äquivalente Dosis eines Antihistaminikums bzw. Acetaminophen, 15 mg/kg (maximal 650 mg) oder äquivalente Dosis eines Antipyretikums) nicht erlaubt: ▪ andere Immun- / Chemotherapien oder Biologika oder Prüfpräparate

a. Phase I diente der Dosisfindung und ist bereits abgeschlossen. In Phase I waren keine Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem cHL rekrutiert worden.
b. maximal 200 mg
c. Therapieunterbrechungen, die nicht im Zusammenhang mit Toxizitäten stehen (z. B. aufgrund von Operationen), waren bis zu ≤ 3 Wochen oder in Absprache mit dem Sponsor gestattet.
d. Jegliche nicht erlaubte Vorbehandlung ist auch als Begleitbehandlung während der Studie ausgeschlossen.
e. Bei Patientinnen und Patienten mit SZT vor > 5 Jahren durften keine Symptome einer Graft-versus-host-Reaktion vorliegen.
f. ausgenommen Neuropathie- und Alopezie-Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2)
g. Bei palliativer Bestrahlung (≤ 14 Tage) von Läsionen (außer ZNS), war eine 1-wöchige Wash-out-Phase vor Studienbeginn erlaubt. Während der Studie war die Bestrahlung symptomatischer Einzelläsionen oder des Gehirns nach Rücksprache mit dem Sponsor erlaubt.
h. Kortikosteroide ≤ 5 mg/m²/Tag Prednison-Äquivalent sind erlaubt.

cHL: klassisches Hodgkin-Lymphom; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; i. v.: intravenös; KG: Körpergewicht; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1 / PD-L2: Programmed Cell Death-Ligand 1 / 2; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SZT: Stammzelltransplantation; UE: unerwünschtes Ereignis; ZNS: zentrales Nervensystem

Anhang G Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Potenberg, Jochem	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Anonym, BAG Selbsthilfe	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinproduktehersteller oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?