

IQWiG-Berichte – Nr. 532

Pembrolizumab (klassisches Hodgkin-Lymphom)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A17-23
Version: 1.0
Stand: 30.08.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Pembrolizumab (klassisches Hodgkin-Lymphom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

29.05.2017

Interne Auftragsnummer:

A17-23

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:

- Richard F. Schlenk, Nationales Zentrum für Tumorerkrankungen, NCT Trial Center, Heidelberg

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 Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Ulrike Seay
- Wolfram Groß
- Thomas Kaiser
- Christopher Kunigkeit
- Ulrike Lampert
- Miriam Luhn
- Anke Schulz

Schlagwörter: Pembrolizumab, Hodgkin-Krankheit, Nutzenbewertung

Keywords: Pembrolizumab, Hodgkin Disease, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
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	6
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	7
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	10
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	10
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....	11
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	12
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	12
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	12
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	12
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	13
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	13
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	13
2.7.2.3.2 Studienpool	16
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	16
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	16
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	17
2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	17
2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	17
2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	17

2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	17
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	17
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	17
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	18
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	18
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	18
3	Kosten der Therapie	19
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	19
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	19
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	19
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	19
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	22
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	22
3.2.1	Behandlungsdauer	23
3.2.2	Verbrauch	23
3.2.3	Kosten.....	23
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	23
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	23
3.2.6	Versorgungsanteile	24
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	24
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	25
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	25
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	25
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	26
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27
5	Literatur	29
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	33

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab	3
Tabelle 3: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	5
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab	6
Tabelle 5: Unerwünschte Ereignisse in den Studien zu Pembrolizumab und Nivolumab	10
Tabelle 6: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	11
Tabelle 7: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	25
Tabelle 8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	26
Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	26

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASCT / auto-SZT	autologe Stammzelltransplantation
BV	Brentuximab Vedotin
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
GHSG	German Hodgkin Study Group
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HDCT	Hochdosismotherapie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
RR	relatives Risiko
SCT	Stammzelltransplantation
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
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 erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.05.2017 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 die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / 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.

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 Anhang. 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 2.6	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – 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)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
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 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

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 G-BA hat das 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 29.05.2017 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV wenn eine ASCT nicht infrage kommt.

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ist in der nachfolgenden Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV wenn eine ASCT nicht infrage kommt.	Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. ASCT: autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Der G-BA hat nach Eingang des Dossiers die zweckmäßige Vergleichstherapie angepasst.

Bei der ursprünglichen Vergleichstherapie hatte der G-BA zwischen 2 Patientengruppen unterschieden (Patientinnen und Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation [SCT] infrage kommen, und Patientinnen und Patienten, die nicht für eine weitere SCT infrage kommen). Die vom G-BA vorgenommene Zusammenfassung der beiden Patientengruppen hat keine inhaltliche Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung, da die Vergleichstherapie patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes auch eine allogene oder autologe SCT umfasst und der pU in seinem Dossier die verschiedenen Patientengruppen nicht separat bewertet hat.

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

Ergebnisse

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum Vergleich von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Da keine direkt vergleichende RCT vorliegt, führte der pU eine Informationsbeschaffung für weitere Untersuchungen durch. Auf Basis der Suchergebnisse identifizierte der pU für Pembrolizumab die einarmige Studie KEYNOTE 087 und für die zweckmäßige Vergleichstherapie die einarmige Nivolumab-Studie Checkmate 205.

Die vom pU vorgelegten Daten sind zum einen unvollständig, zum anderen insgesamt nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies hat folgende Gründe:

- Die vom pU vorgelegten Daten zu Nivolumab sind unvollständig. Die vom pU eingeschlossene Studie Checkmate 205 war Gegenstand der Dossierbewertung A16-76 zu Nivolumab im selben Anwendungsgebiet. In die Studie Checkmate 205 wurden verschiedene Kohorten eingeschlossen. Dem in der vorliegenden Dossierbewertung untersuchten Anwendungsgebiet entsprechen zum einen alle Patientinnen und Patienten der Kohorte B (N = 80), zum anderen 57 von 100 Patientinnen und Patienten der Kohorte C. Darüber hinaus entsprechen auch 15 von 23 Patientinnen und Patienten der Studie CA209-039 dem untersuchten Anwendungsgebiet. Der pU legt in seinem Dossier allerdings lediglich die Daten zur Kohorte B der Studie Checkmate 205 vor. Dabei bezieht er sich unter anderem auf die Publikation Younes 2016 sowie den EPAR von Nivolumab. Der pU verweist ergänzend auf das am 03.04.2017 veröffentlichte Dossier und die Dossierbewertung zu Nivolumab. Die hieraus verfügbaren Informationen zu der Studie Checkmate 205 zieht er für sein Dossier jedoch nicht heran. Obwohl jedoch im EPAR zu Nivolumab auch zur interessierenden Teilpopulation der Kohorte C der Studie Checkmate 205 sowie zur Studie CA209-039 Daten vorliegen, berücksichtigt der pU diese Informationen in seinem Dossier nicht. Darüber hinaus hat der pU die Publikation Ansell 2015 zur Studie CA209-039 nicht in seine Bewertung eingeschlossen.
- Unabhängig von der Unvollständigkeit der Datenlage zu Nivolumab ist das Vorgehen des pU keine Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet ist eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes. In der Studie Checkmate 205 wurden alle Patientinnen und Patienten mit Nivolumab behandelt. Der pU zeigt in seinem Dossier nicht, dass Nivolumab in der Studie Checkmate 205 als Umsetzung einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes angesehen werden kann.
- Allerdings ergäbe sich selbst aus der Betrachtung der Daten zu Pembrolizumab und Nivolumab kein Zusatznutzen von Pembrolizumab. Insgesamt zeigen sich keine Effekte die so groß sind, als dass sie nicht allein auf systematischer Verzerrung basieren könnten.

Da der pU im Dossier insgesamt keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab bei Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach einer ASCT und Behandlung mit BV, oder nach Versagen einer Behandlung mit BV wenn eine ASCT nicht infrage kommt, vorlegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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 mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV wenn eine ASCT nicht infrage kommt.	Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. ASCT: autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV wenn eine ASCT nicht infrage kommt.

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ist in der nachfolgenden Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV wenn eine ASCT nicht infrage kommt.	Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. ASCT: autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Der G-BA hat nach Eingang des Dossiers im Laufe des Bewertungsverfahrens die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab bei Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom angepasst [3].

Bei der ursprünglichen Vergleichstherapie hatte der G-BA zwischen 2 Patientengruppen unterschieden. Für Patientinnen und Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation (SCT) infrage kommen, war die Vergleichstherapie eine allogene SCT oder eine Hochdosismotherapie (HDCT) gefolgt von einer ASCT. Für Patientinnen und Patienten, die nicht für eine weitere SCT infrage kommen, war die Vergleichstherapie eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien.

Die vom G-BA vorgenommene Zusammenfassung der beiden Patientengruppen hat keine inhaltliche Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung, da die Vergleichstherapie patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes auch eine allogene oder autologe SCT umfasst und der pU in seinem Dossier die verschiedenen Patientengruppen nicht separat bewertet hat.

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

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Pembrolizumab (Stand zum 23.03.2017)
- bibliografische Recherche zu Pembrolizumab (letzte Suche am 09.03.2017)
- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab (letzte Suche am 10.03.2017)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 09.03.2017)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 10.03.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab (letzte Suche am 20.06.2017)

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum Vergleich von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Da keine direkt vergleichende RCT vorliegt, führte der pU eine Informationsbeschaffung für weitere Untersuchungen durch. Auf Basis der Suchergebnisse identifizierte der pU weitere Untersuchungen, die er für die Nutzenbewertung heranzieht. Dies ist für Pembrolizumab die einarmige Studie KEYNOTE 087 [4] und für die zweckmäßige Vergleichstherapie die einarmige Nivolumab-Studie Checkmate 205 [5]. Zusätzlich zu den mit seiner Informationsbeschaffung identifizierten weiteren Untersuchungen präsentiert der pU Registerdaten der German Hodgkin Study Group (GHSg) [6].

Die vom pU vorgelegten Daten sind zum einen unvollständig, zum anderen insgesamt nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet.

Beschreibung der vom pU herangezogenen Studien

Studien zu Pembrolizumab

Die Studie KEYNOTE 087 ist die Zulassungsstudie im vorliegenden Anwendungsgebiet. Es handelt sich um eine einarmige, offene, multizentrische Studie, in die verschiedene Kohorten eingeschlossen wurden. In Kohorte 1 wurden 69 Patientinnen und Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom nach einer ASCT und nach Versagen einer Behandlung mit BV eingeschlossen. In Kohorte 2 wurden 81 Patientinnen und Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom, die nicht für einen ASCT infrage kamen, nach Versagen einer Therapie mit BV eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten in beiden Kohorten erfüllen somit die

Einschlusskriterien für das vorliegende Anwendungsgebiet. Studienbeginn war der 24.06.2015. Der pU legt in seinem Dossier Auswertungen zu den Datenschnitten 27.06.2016 und 25.09.2016 vor.

Studien zu Nivolumab

Die vom pU eingeschlossene Studie Checkmate 205 ist eine einarmige, offene, multizentrische Studie. Studienbeginn war im August 2014. Diese Studie war Gegenstand der Dossierbewertung A16-76 zu Nivolumab im selben Anwendungsgebiet [7]. In die Studie Checkmate 205 wurden verschiedene Kohorten eingeschlossen. Dem in der vorliegenden Dossierbewertung untersuchten Anwendungsgebiet entsprechen zum einen alle Patientinnen und Patienten der Kohorte B (N = 80), zum anderen 57 von 100 Patientinnen und Patienten der Kohorte C. Darüber hinaus entsprechen auch 15 von 23 Patientinnen und Patienten der Studie CA209-039 dem untersuchten Anwendungsgebiet (zur Begründung siehe jeweils Dossierbewertung A16-76 zu Nivolumab).

Der pU legt in seinem Dossier allerdings lediglich die Daten zur Kohorte B der Studie Checkmate 205 vor, und zwar primär zum Datenschnitt August 2015, ergänzt um Daten zu unerwünschten Ereignissen vom Datenschnitt Februar 2016. Dabei bezieht er sich unter anderem auf die Publikation Younes 2016 [5] sowie den EPAR von Nivolumab [8]. Der pU verweist ergänzend auf das am 03.04.2017 veröffentlichte Dossier [9] und die Dossierbewertung [7] zu Nivolumab. Die hieraus verfügbaren Informationen zu der Studie Checkmate 205 zieht er für sein Dossier jedoch nicht heran. Er begründet dies mit dem Abgabetermin des Dossiers für die vorliegende Nutzenbewertung (siehe auch Abschnitt 2.7.2.3.2).

Obwohl im EPAR zu Nivolumab auch zur interessierenden Teilpopulation der Kohorte C der Studie Checkmate 205 sowie zur Studie CA209-039 Daten vorliegen, berücksichtigt der pU diese Informationen in seinem Dossier nicht. Darüber hinaus hat der pU die Publikation Ansell 2015 [10] zur Studie CA209-039 mit seiner Recherche zwar identifiziert, jedoch mit falscher Begründung ausgeschlossen.

Insgesamt ist die vom pU zu Nivolumab vorgelegte Datenlage daher unvollständig.

Keine Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie Checkmate 205

Unabhängig von der Unvollständigkeit der Datenlage zu Nivolumab ist das Vorgehen des pU keine Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet ist eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes. In der Studie Checkmate 205 wurden alle Patientinnen und Patienten mit Nivolumab behandelt. Der pU zeigt in seinem Dossier nicht, dass Nivolumab in der Studie Checkmate 205 als Umsetzung einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes angesehen werden kann. Damit beachtet der pU auch die Beratung des G-BA nicht, der gemäß Niederschrift bei einer

derartigen Beschränkung der Behandlungsoptionen eine Begründung erwartet, inwieweit damit eine Therapie nach Maßgabe des Arztes noch abgebildet wird [11]. Davon unabhängig ergäbe sich allerdings selbst aus der Betrachtung der Daten zu Pembrolizumab und Nivolumab kein Zusatznutzen von Pembrolizumab (s. u.).

Weitere Untersuchungen – Registerdaten der German Hodgkin Study Group

Der pU präsentiert in seinem Dossier Daten von insgesamt 58 Patientinnen und Patienten aus dem GHSG Register. Diese Patienten waren alle nicht mit BV vorbehandelt und sind somit für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant (siehe auch Abschnitt 2.7.2.3.2).

Ergebnisse der Studien zu Pembrolizumab und Nivolumab

Der pU stellt in seinem Dossier die Patientencharakteristika und Ergebnisse der Studien KEYNOTE 087 und Checkmate 205 lediglich deskriptiv dar und berechnet keinerlei Effektmaße um einen Zusatznutzen von Pembrolizumab abzuleiten. Er begründet dies damit, dass die Behandlungsdauer in der Studie Checkmate 205 nicht bekannt sei. Aus dem EPAR zu Nivolumab geht jedoch die mediane Beobachtungsdauer zum Gesamtüberleben für den vom pU herangezogenen Datenschnitt 08/2015 der Kohorte B hervor. Sie beträgt 8,9 Monate und liegt damit im Bereich der medianen Beobachtungsdauer der Kohorte 1 (10,7 Monate) bzw. der Kohorte 2 (9,9 Monate) der Pembrolizumab-Studie KEYNOTE 087.

Bei diesen ähnlichen Studienzeiträumen zeigen sich keine auffälligen Unterschiede im Gesamtüberleben:

- In der Kohorte 1 der Studie KEYNOTE 087 war 1 von 69 Patienten verstorben (1,4 %), in der Kohorte 2 waren es 2 von 81 Patienten (2,5 %).
- In der Kohorte B der Studie Checkmate 205 waren 3 von 80 Patienten verstorben (3,8 %).

Die vom pU zu Symptomen und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorgelegten Auswertungen zur mittleren Änderung zu Woche 24 bzw. Woche 25 sind sowohl für Nivolumab als auch für Pembrolizumab nicht sinnvoll interpretierbar, da jeweils ein relevanter Teil der Patientinnen und Patienten nicht in der Auswertung berücksichtigt wurde (Pembrolizumab: 30,4 % in Kohorte 1, 33,3 % in Kohorte 2; Nivolumab: 36,3 % in Kohorte B).

Für die vom pU vorgelegten Daten zu Nivolumab zu unerwünschten Ereignissen (UE) (Datenschnitt Februar 2016) liegen keine Angaben zur Behandlungs- und Beobachtungsdauer vor. Im Dossier zu Nivolumab sind Ergebnisse zum Datenschnitt Juni 2016 einschließlich Angaben zur Behandlungsdauer enthalten. Die Daten zu schwerwiegenden UE (SUE), schweren UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad ≥ 3) und Abbrüchen wegen UE sind in Tabelle 5 den entsprechenden Ergebnissen zu Pembrolizumab zum Datenschnitt 25.09.2016 aus der Studie KEYNOTE 087 gegenübergestellt.

Tabelle 5: Unerwünschte Ereignisse in den Studien zu Pembrolizumab und Nivolumab

Behandlungsdauer Endpunkt	Pembrolizumab: KEYNOTE 087, Kohorte 1 (N = 69)	Pembrolizumab: KEYNOTE 087, Kohorte 2 (N = 81)	Nivolumab: Checkmate 205, Kohorte B (N = 80)
mediane Behandlungsdauer [Monate]	8,3	7,6	15,7
SUE n (%)	9 (13,0)	13 (16,0)	23 (28,8)
schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) n (%)	18 (26,1)	21 (25,9)	41 (51,3)
Abbruch wegen UE n (%)	5 (7,2)	4 (4,9)	5 (6,3)
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis;			

Bei den Endpunkten SUE und schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) zeigen sich jeweils etwa 2-mal so hohe Ereignisraten unter Nivolumab im Vergleich mit Pembrolizumab. Allerdings ist auch die Behandlungsdauer etwa 2-mal so lang. Bei den Abbrüchen wegen UE zeigen sich keine auffälligen Unterschiede trotz doppelt so langer Behandlungsdauer unter Nivolumab. Insgesamt zeigen sich keine Effekte die so groß sind, als dass sie nicht allein auf systematischer Verzerrung basieren könnten. Als Orientierung für einen nicht mehr allein auf systematischer Verzerrung beruhenden Effekt dient ein Signifikanzniveau von 1 % und ein Wert von > 10 für das relative Risiko [12,13].

Zusammenfassung

Aus den vom pU vorgelegten Daten aus weiteren Untersuchungen lässt sich kein Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Die vom pU vorgelegten Daten zu Nivolumab sind unvollständig. Davon unabhängig stellt die Anwendung von Nivolumab in der vom pU herangezogenen Studie Checkmate 205 keine angemessene Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA dar. Ungeachtet dessen, zeigen sich beim Vergleich der Daten zu Pembrolizumab und Nivolumab keine Effekte in einer Größenordnung, als dass sie nicht mehr allein auf systematischer Verzerrung basieren könnten.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt für Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach einer ASCT und Behandlung mit BV, oder nach Versagen einer Behandlung mit BV wenn eine ASCT nicht infrage kommt, keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 6 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 6: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV wenn eine ASCT nicht infrage kommt.	Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. ASCT: autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Da der pU im Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegt, ist ein Zusatznutzen von Pembrolizumab nicht belegt.

Dieses Ergebnis weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der von ihm vorgelegten Daten für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt für Patientinnen und Patienten, die für eine weitere SCT infrage kommen, eine HDCT gefolgt von einer allogenen SCT oder eine HDCT gefolgt von einer ASCT als zweckmäßige Vergleichstherapie. Für Patientinnen und Patienten, die für eine weitere SCT nicht infrage kommen, benennt er eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien als zweckmäßige Vergleichstherapie. Damit folgt der pU zunächst der vom G-BA benannten Vergleichstherapie.

Der G-BA hat nach Eingang des Dossiers im Laufe des Bewertungsverfahrens die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab bei Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom angepasst. Die neu vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet ist eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien.

Die vom G-BA vorgenommene Anpassung der Vergleichstherapie hat keine inhaltliche Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung, da eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes auch eine allogene oder autologe SCT umfasst und der pU in seinem Dossier die verschiedenen Patientengruppen nicht separat bewertet hat.

In Bezug auf die Vergleichstherapie Therapie nach Maßgabe des Arztes und unter Berücksichtigung der Zulassung, weist der pU darauf hin, dass diese auch Nivolumab umfassen könne.

Dieser Einschätzung wird gefolgt, allerdings ist vom pU zu zeigen, inwieweit Nivolumab im Einzelfall der Umsetzung einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes entspricht.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom.

Zur Untersuchung dieser Fragestellung legt der pU zunächst Einschlusskriterien zur Identifizierung von RCT im Anwendungsgebiet fest. Da in der vorliegenden Indikation keine RCT mit Pembrolizumab durchgeführt wurde, weitet der pU seine Einschlusskriterien auf weitere Untersuchungen aus.

Die Fragestellung und die Einschlusskriterien des pU zu weiteren Untersuchungen sind sachgerecht.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vorliegen (siehe Abschnitt 2.3), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in Embase, MEDLINE sowie in den Cochrane-Datenbanken in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden.

Der pU hat einen Suchblock zur Vortherapie mit Brentuximab Vedotin in der Suchstrategie verwendet und diesen mit dem Suchblock zur Indikation und einem Suchblock zur Intervention durch AND-Verknüpfungen verbunden. Vortherapien werden in der Regel in Titel, Abstract oder den Schlagwörtern in den Datenbankeinträgen zumeist nur unvollständig bzw. gar nicht abgebildet. Das Cochrane-Handbuch [14] verweist hierzu auf den allgemeinen Aufbau einer Suchstrategie: 1) Suchbegriffe zur Population 2) Suchbegriffe zur Intervention 3) Suchbegriffe zum Studientyp (z. B. Studienfilter für RCT).

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Der pU verwendet im ICTRP Search Portal die Advanced Search, die häufig keine ausreichende Sensitivität aufweist [15,16].

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Dabei wurden keine Studien zum direkten Vergleich von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Weitere Untersuchungen

Der pU hat für Pembrolizumab eine gemeinsame Recherche für den direkten Vergleich auf Basis von RCT und einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien durchgeführt. Die Überprüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCT enthalten. Die nachfolgenden Kommentare beziehen sich auf die Informationsbeschaffung für Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Studienliste des pU

Bereits aus dem Abgleich mit der Dossierbewertung A16-76 zu Nivolumab ist nachweisbar, dass die Informationsbeschaffung des pU unvollständig ist (siehe Abschnitt 2.3).

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung relevanter Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der pU eine separate bibliografische Recherche durchgeführt. Diese Suche verknüpft Suchblöcke zur Indikation, zur Vortherapie mit Brentuximab Vedotin und schließt über eine NOT-Verknüpfung Begriffe zu anderen Erkrankungen das wie Non-Hodgkin-Lymphom aus dem Suchergebnis aus.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in Embase, MEDLINE sowie in den Cochrane-Datenbanken in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden.

Bei der Recherche wurden Referenzen, die Begriffe zu anderen Erkrankungen, wie z. B. das Non-Hodgkin-Lymphom, enthalten, mit einer NOT-Verknüpfung aus dem Suchergebnis ausgeschlossen (z. B. Modul 4 A, Anhang 4-A1, S. 329-333). In der Literatur [17,18] wird kontrovers diskutiert, ob ein solcher Ausschluss bestimmter Referenzen mit einer NOT-Verknüpfung ein adäquates Vorgehen darstellt.

Zudem hat der pU einen Suchblock zur Vortherapie mit Brentuximab Vedotin in der Suchstrategie verwendet und diesen mit dem Suchblock zur Indikation durch eine AND-Verknüpfung verbunden. Vortherapien werden in der Regel in Titel, Abstract oder den Schlagwörtern in den Datenbankeinträgen zumeist nur unvollständig bzw. gar nicht abgebildet. Das Cochrane-Handbuch [14] verweist hierzu auf den allgemeinen Aufbau einer Suchstrategie: 1) Suchbegriffe zur Population 2) Suchbegriffe zur Intervention 3) Suchbegriffe zum Studientyp (z. B. Studienfilter für RCT).

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung relevanter Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der pU eine separate Suche in Studienregistern durchgeführt, die Suchblöcke zur Indikation und zur Vortherapie mit Brentuximab Vedotin miteinander verknüpft.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Es ist fraglich, ob die Suche in ClinicalTrials.gov und im ICTRP Search Portal in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. Der pU hat in ClinicalTrials.gov und ICTRP Search Portal Suchen zu einer Vortherapie mit Brentuximab Vedotin durchgeführt. Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle Studien im Anwendungsgebiet gefunden werden, die von potenzieller Relevanz für Nutzenbewertungen sind. Beispielsweise wird in ClinicalTrials.gov der Registereintrag zu der vom pU als relevant eingestufte Studie Checkmate 205 (NCT02181738) mit diesem Vorgehen nicht gefunden, da die Vortherapie mit Brentuximab

Vedotin lediglich im Feld zu den Einschlusskriterien genannt wird, das von der Standardsuche nicht durchsucht wird.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zu weiteren Untersuchungen ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Bereits aus dem Abgleich mit der Dossierbewertung A16-76 zu Nivolumab ist nachweisbar, dass die Informationsbeschaffung des pU unvollständig ist (siehe Abschnitt 2.3).

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU umfasst die einarmige Pembrolizumab-Studie KEYNOTE 087 und die einarmige Nivolumab-Studie Checkmate 205. Darüber hinaus präsentiert der pU Daten aus dem GHSG Register.

Der Studienpool des pU zu Nivolumab ist unvollständig (siehe Abschnitt 2.3).

Das GHSG Register wurde nicht durch die Informationsbeschaffung des pU identifiziert. Es ist unklar, warum der pU Daten aus dem GHSG Register in seinem Dossier heranzieht und auf welcher Datenbasis die dargestellten Ergebnisse beruhen. Der pU selbst führt keinen Vergleich der Ergebnisse der Pembrolizumab Studie KEYNOTE 087 mit den Registerdaten durch, da die Patientinnen und Patienten aus dem Register nicht mit BV vorbehandelt waren. Somit bleibt das Vorgehen des pU für die Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

Die vom pU vorgelegten Daten sind insgesamt für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab nicht verwertbar (siehe Abschnitt 2.3).

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Dossier des pU wurden keine RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Nivolumab herangezogen.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Pembrolizumab herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Pembrolizumab herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Die in Modul 4 A unter weitere Untersuchungen vorgelegten Ergebnisse sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Eine ausführliche Begründung findet sich in Abschnitt 2.3.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Die vom pU vorgelegten Daten sind für die Ableitung des Zusatznutzens nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.3). Daher wird das Vorgehen des pU nicht weiter kommentiert.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU beansprucht für alle Patienten im Anwendungsgebiet einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Er begründet dies mit den Ergebnissen von Pembrolizumab für die Endpunkte Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und SUE in der Studie KEYNOTE 087, ohne dieses Ergebnis systematisch mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu vergleichen.

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.3).

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Pembrolizumab eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Der pU beschreibt, dass im Anwendungsgebiet keine direkt vergleichende RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt. Auch ein adjustierter indirekter Vergleich sei nicht möglich. Deswegen soll für die Nutzenbewertung ein indirekter Vergleich auf Basis einzelner Arme verschiedener Studien herangezogen werden. Dieser soll durch Ergebnisse des GHSG-Registers ergänzt werden. Dabei handle es sich insgesamt um die beste verfügbare Evidenz.

Die vom pU vorgelegten Daten sind für die Ableitung eines Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.3).

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung Ergebnisse zu Surrogatendpunkten, beschreibt aber nicht, warum aus seiner Sicht aus diesen Endpunkten Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet werden können.

Auf eine Kommentierung der Verwendung von Surrogatendpunkten wird verzichtet, da die im Dossier vorliegenden Daten für die Nutzenbewertung nicht geeignet sind.

3 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 klassische Hodgkin-Lymphom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet von Pembrolizumab. Gemäß der Fachinformation ist Pembrolizumab als Monotherapie angezeigt für Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV wenn eine ASCT nicht infrage kommt [19,20].

Entsprechend der ursprünglichen Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA unterteilt der pU die Zielpopulation in Abhängigkeit davon, ob die Patientinnen und Patienten für eine weitere SCT infrage kommen oder nicht. Der G-BA hat nach Eingang des Dossiers im Laufe des Bewertungsverfahrens die beiden Patientengruppen zusammengefasst. Daher werden in der vorliegenden Dossierbewertung die Angaben des pU zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation gemeinsam dargestellt und bewertet.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert den hohen Bedarf an neuen Therapieoptionen zur Behandlung des klassischen Hodgkin-Lymphoms bei refraktärer Erkrankung beziehungsweise einem weiteren Rezidiv nach einer Behandlung mit BV. Laut pU stehen in dieser Therapiesituation sehr begrenzte Behandlungsoptionen und kein einheitlicher Standard zur Verfügung.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Zielpopulation von Pembrolizumab umfasst laut Fachinformation erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach einer ASCT und Behandlung mit BV, oder nach Versagen einer Behandlung mit BV wenn eine ASCT nicht infrage kommt [19,20], und somit Patientinnen und Patienten in der vierten Therapielinie. Der pU leitet die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation über mehrere Schritte her:

1) Anzahl erwachsener Patientinnen und Patienten mit Hodgkin-Lymphom

Zunächst ermittelt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Hodgkin-Lymphom auf Basis der Daten des Robert Koch-Instituts (RKI) [21] und des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) [22]. Für die Inzidenz und die Prävalenz berechnet er jeweils den Mittelwert der vom RKI und ZfKD gemeldeten Erkrankungsfälle des Hodgkin-Lymphoms.

Als Untergrenze legt er seinen Berechnungen die 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2012 (9360 Patientinnen und Patienten) und als Obergrenze die Summe aus der 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2011 und der Inzidenz für das Jahr 2012 (11 535 Patientinnen und Patienten) zugrunde.

Einen Anteil von 92,9 % für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Hodgkin-Lymphom leitet der pU aus der Verteilung der altersgruppenspezifischen Neuerkrankungsfälle des Jahres 2012 laut ZfKD [22] ab. Der pU nimmt an, dass sich die Neuerkrankungsfälle gleichmäßig innerhalb der Altersgruppe der 15- bis 19-Jährigen verteilen. Den so ermittelten Anteil für die 18- bis 19-Jährigen addiert er zu den Patientinnen und Patienten ab 20 Jahren und errechnet eine Anzahl von 8695 bis 10 716 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Hodgkin-Lymphom.

2) Patientinnen und Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom

Der pU reduziert anschließend die Patientenzahl um diejenigen, die nicht an einem klassischen Hodgkin-Lymphom leiden (5 %). Unter Berücksichtigung eines Anteils von 95 % [23] ermittelt er 8260 bis 10 180 erwachsene Patientinnen und Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom.

3) Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach Erstlinientherapie

Der pU geht mit Verweis auf mehrere Publikationen [24-29] davon aus, dass zwischen 10 % und 20 % der Patientinnen und Patienten entweder nicht auf eine Erstlinientherapie ansprechen oder im Anschluss daran ein Rezidiv entwickeln. Daher nimmt er eine Anzahl von 826 bis 2036 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach Erstlinientherapie an.

4) Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach Zweitlinientherapie

Anschließend setzt der pU eine Spanne von 50 % bis 76 % an für den Anteil der Patientinnen und Patienten, die auf eine Zweitlinientherapie erneut nicht ansprechen oder ein Rezidiv entwickeln. Die Untergrenze ergibt sich aus einem vom pU angenommenen Anteil von 50 % bis 55 % der Patientinnen und Patienten, die auf eine Zweitlinientherapie mit einer HDCT gefolgt von einer ASCT nicht ansprechen [28,30-32]. Für die Patientinnen und Patienten, die nicht für eine ASCT infrage kommen und daher eine Chemotherapie in der Zweitlinientherapie erhalten, setzt der pU die Obergrenze von 76 % mit fehlendem Ansprechen an [33]. Insgesamt ergeben sich so laut pU 413 bis 1547 Patientinnen und Patienten.

5) Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach Drittlinientherapie mit BV

Um die Patientinnen und Patienten mit einem weiteren Therapieversagen oder Rezidiv nach einer Drittlinientherapie mit BV zu bestimmen, zieht der pU Ergebnisse der Zulassungsstudie

von BV heran [34,35]. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom und vorangegangener ASCT eingeschlossen. Der pU leitet einen Anteil von 62 % bis 66 % ohne vollständige Remission ab und geht daher von 256 bis 1021 Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach Drittlinientherapie mit BV aus.

Unter Zugrundelegung eines GKV-Anteils von 86,1 % ermittelt der pU eine Anzahl von 220 bis 879 GKV-Patienten in der Zielpopulation von Pembrolizumab.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar, weist jedoch methodische Schwächen auf, die zu Unsicherheit bezüglich der ermittelten Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation führen.

Zu 1) Der pU legt seinen Berechnungen die 5-Jahres-Prävalenz des Hodgkin-Lymphoms für 2012 als Untergrenze sowie die Summe aus der 5-Jahres-Prävalenz für 2011 und der Inzidenz für 2012 als Obergrenze zugrunde. Im Weiteren wendet er darauf Anteile zur Bestimmung der Zielpopulation an, die an neuerkrankten Patientinnen und Patienten (Schritt 3) beziehungsweise an Patientinnen und Patienten mit Zweitlinien- (Schritt 4) und Drittlinientherapie (Schritt 5) erhoben wurden. Da das vorliegende Anwendungsgebiet Patientinnen und Patienten in der vierten Therapielinie umfasst und diese eine deutlich schlechtere Prognose haben als Patientinnen und Patienten in früheren Therapielinien, ist von einem niedrigeren Anteil dieser an der Prävalenz als an der Inzidenz auszugehen. Das Vorgehen des pU führt somit zu einer Überschätzung der Zielpopulation, insbesondere bezüglich der Obergrenze. Zudem ist das Vorgehen methodisch nicht nachvollziehbar, dieselben Anteile sowohl auf die Prävalenz als auch auf die Summe aus Prävalenz und Inzidenz zu übertragen.

Zu 5) Der angesetzte Anteil von 62 % bis 66 % der Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach Drittlinientherapie mit BV ist mit Unsicherheit behaftet. Er bezieht sich lediglich auf Patientinnen und Patienten mit vorangegangener ASCT. Wie der pU selbst diskutiert, führt dies tendenziell zu einer Unterschätzung. Für Patientinnen und Patienten, die nicht für eine ASCT infrage kommen und vor einer Behandlung mit BV eine Chemotherapie in der Zweitlinientherapie erhalten haben, ist von einer niedrigeren Ansprechrates auszugehen.

Insgesamt ist davon auszugehen, dass das Vorgehen des pU aufgrund der angesetzten Grundgesamtheit und der darauf angewendeten Patientenanteile aus früheren Therapielinien tendenziell zu einer Überschätzung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation führt.

In Anlehnung an das Vorgehen bei der Ermittlung der Zielpopulation im Dossier zu Nivolumab bei klassischem Hodgkin-Lymphom [9] wird im Folgenden die Anzahl der GKV-

Patienten in der Zielpopulation auf Basis der Inzidenz des Hodgkin-Lymphoms hergeleitet: Als Grundgesamtheit wird eine Anzahl von 2400 neuerkrankten Patientinnen und Patienten im Jahr 2016 laut Prognose des RKI [21] angesetzt. Die weitere Berechnung beruht auf den vom pU verwendeten Anteilswerten. Da die Anteile in den Berechnungsschritten 3 bis 5 aus Verlaufsbeobachtungen stammen, werden bei der Übertragung auf die Inzidenz bereits in den Vorjahren erkrankte Patientinnen und Patienten berücksichtigt. Es ergeben sich auf diese Weise 57 bis 183 GKV-Patienten in der Zielpopulation. Die so ermittelten Patientenzahlen sind aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der angesetzten Anteile ebenfalls mit Unsicherheit behaftet. Unter anderem ist aufgrund der definierten Ein- und Ausschlusskriterien fraglich, inwiefern die auf Basis der klinischen Studien ermittelten Anteile auf den generellen Krankheitsverlauf der Patientinnen und Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom übertragbar sind.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht davon aus, dass sich die Prävalenz und Inzidenz des Hodgkin-Lymphoms in den nächsten 5 Jahren nicht wesentlich verändern werden.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

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

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

Mit Bezug auf die ursprüngliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA stellt der pU für Patientinnen und Patienten, die für eine weitere SCT infrage kommen, die Kosten einer HDCT gefolgt von einer allogenen SCT sowie einer HDCT gefolgt von einer ASCT dar. Für Patientinnen und Patienten, die für eine weitere SCT nicht infrage kommen, stellt der pU die Kosten von Nivolumab dar. Zudem gibt er an, dass die Kosten einer patientenindividuellen Therapie patientenindividuell unterschiedlich seien.

Der G-BA hat nach Eingang des Dossiers im Laufe des Bewertungsverfahrens die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab bei Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom angepasst. Die neu vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet ist eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien.

Der G-BA hat in seinem Beschluss zu Nivolumab bei klassischem Hodgkin-Lymphom die Kosten der Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vorthapien als patientenindividuell unterschiedlich ausgewiesen [36]. Als Begründung hierfür gibt er an, dass es in Anbetracht der besonderen Therapie- und Versorgungssituation nicht zielführend bzw. nicht sachgerecht sei, konkrete Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen [37]. Dieser Argumentation folgend wird davon ausgegangen, dass die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie von Pembrolizumab bei rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom ebenfalls patientenindividuell unterschiedlich sind. Daher werden in der vorliegenden Dossierbewertung lediglich die Angaben des pU zu den Kosten von Pembrolizumab bewertet.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Pembrolizumab entsprechen der Fachinformation [19,20]. Der pU geht von einer zyklischen Therapie alle 3 Wochen als intravenöse Infusion aus.

Da in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist [19,20], berechnet der pU die Jahrestherapiekosten für 1 Jahr. Dieses Vorgehen ist plausibel unter Berücksichtigung der Vorgaben in der Dossiervorlage.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Pembrolizumab entsprechen der Fachinformation [19,20].

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Pembrolizumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.03.2017 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Pembrolizumab korrekt die Kosten für die Infusionstherapie gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab sowie die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

Die Kosten für weitere von der Fachinformation von Pembrolizumab empfohlene Zusatzleistungen, wie beispielsweise die regelmäßige Überwachung der Leber- und Schilddrüsenfunktion, berücksichtigt der pU nicht [19,20].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patientin und Patient mit 133 870,58 € für Pembrolizumab. Die Angaben sind in der Größenordnung plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass ein Teil der GKV-Patienten in der Zielpopulation aufgrund von Kontraindikationen, Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse und Patientenpräferenzen nicht mit Pembrolizumab behandelt werden kann. Er macht jedoch keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Pembrolizumab im neu zugelassenen Anwendungsgebiet.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation sind mit Unsicherheit behaftet. Insgesamt ist davon auszugehen, dass das Vorgehen des pU aufgrund der angesetzten Grundgesamtheit und der darauf angewendeten Patientenanteile aus früheren Therapielinien tendenziell zu einer Überschätzung führt.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Pembrolizumab sind in der Größenordnung plausibel.

Die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind patientenindividuell unterschiedlich.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV wenn eine ASCT nicht infrage kommt.	Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vorthérapien	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. ASCT: autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar
Pembrolizumab	Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV wenn eine ASCT nicht infrage kommt	220–879	Die Angaben des pU zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation sind mit Unsicherheit behaftet. Insgesamt ist davon auszugehen, dass das Vorgehen des pU aufgrund der angesetzten Grundgesamtheit und der darauf angewendeten Patientenanteile aus früheren Therapielinien tendenziell zu einer Überschätzung führt. Einer eigenen Berechnung zufolge kommen 57 bis 183 GKV-Patienten für eine Behandlung mit Pembrolizumab im neu zugelassenen Anwendungsgebiet infrage.
a: Angaben des pU ASCT: autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a	Kommentar
Pembrolizumab	Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV wenn eine ASCT nicht infrage kommt	133 870,58 ^b	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vorthérapien		patienten-individuell unterschiedlich ^c	Die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind patientenindividuell unterschiedlich.
a: Angaben des pU b: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten, den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. c: Der G-BA hat nach Eingang des Dossiers im Laufe des Bewertungsverfahrens die zweckmäßige Vergleichstherapie angepasst. Dargestellt werden lediglich die Angaben des pU zu den Kosten einer patientenindividuellen Therapie. ASCT: autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; 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 präsentiert.

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

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

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

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

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

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

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

- Immunvermittelte Nebenwirkungen*
- Infusionsbedingte Reaktionen*

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

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]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Pembrolizumab zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL). [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/292/> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, Armand P, Johnson NA, Brice P et al. Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol 2017; 35(19): 2125-2132.
5. Younes A, Santoro A, Shipp M, Zinzani PL, Timmerman JM, Ansell S et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. Lancet Oncol 2016; 17(9): 1283-1294.
6. German Hodgkin Study Group. German Hodgkin Study Group: das Hodgkin Lymphom [online]. [Zugriff: 11.04.2017]. URL: <http://www.ghsg.org/home>.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (klassisches Hodgkin-Lymphom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-76 [online]. 30.03.2017 [Zugriff: 13.04.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 501). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-76_Nivolumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
8. European Medicines Agency. Opdivo: European public assessment report; variation EMEA/H/C/003985/II/0012 [online]. 13.10.2016 [Zugriff: 05.07.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500219972.pdf.
9. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (Opdivo): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 16.12.2016 [Zugriff: 18.05.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/272/#tab/dossier>.

10. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015; 372(4): 311-319.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2016-B-086; Pembrolizumab zur Behandlung des klassischen Hodgkin Lymphoms [unveröffentlicht]. 2016.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
13. Glasziou PP, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007; 334(7589): 349-351.
14. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies [online]. In: Higgs JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0*. 03.2011 [Zugriff: 17.02.2017]. URL: http://handbook.cochrane.org/chapter_6/6_searching_for_studies.htm.
15. Glanville JM, Duffy S, McCool R, Varley D. Searching ClinicalTrials.gov and the International Clinical Trials Registry Platform to inform systematic reviews: what are the optimal search approaches? *J Med Libr Assoc* 2014; 102(3): 177-183.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Suchen in Studienregistern nach Studien zu neu zugelassenen Arzneimitteln: Arbeitspapier; Auftrag GA14-01 [online]. 03.02.2016 [Zugriff: 03.03.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 361). URL: https://www.iqwig.de/download/GA14-01_Arbeitspapier_Suchen-in-Studienregistern-nach-Studien-zu-neu-zugelassenen-Arzneimitteln.pdf.
17. Iansavichene AE, Sampson M, McGowan J, Ajiferuke ISY. Should systematic reviewers search for randomized, controlled trials published as letters? *Ann Intern Med* 2008; 148(9): 714-715.
18. Wilczynski NL, McKibbin KA, Haynes RB. Search filter precision can be improved by NOTing out irrelevant content. *AMIA Annu Symp Proc* 2011; 2011: 1506-1513.
19. MSD Sharp Dohme. KEYTRUDA (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation. 05.2016.
20. MSD Sharp Dohme. KEYTRUDA (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pembrolizumab): Fachinformation. 05.2016.
21. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). *Krebs in Deutschland 2011/2012*. Berlin: RKI; 2015. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf?blob=publicationFile.

22. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage zu Inzidenz und Prävalenz für Morbus Hodgkin (C81): Fallzahlen in Deutschland 2011–2013 [online]. [Zugriff: 13.03.2017]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
23. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe. Hodgkin Lymphom: S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten [online]. 02.2013 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-029l_S3_Hodgkin_Lymphom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_bei_Erwachsenen_2015-01.pdf.
24. American Cancer Society. Cancer facts & figures 2010 [online]. [Zugriff: 11.04.2017]. URL: <https://old.cancer.org/acs/groups/content/@nho/documents/document/acspc-024113.pdf>.
25. Connors JM. State-of-the-art therapeutics: Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2005; 23(26): 6400-6408.
26. Eich HT, Diehl V, Görgen H, Pabst T, Markova J, Debus J et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. J Clin Oncol 2010; 28(27): 4199-4206.
27. Josting A, Müller H, Borchmann P, Baars JW, Metzner B, Döhner H et al. Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2010; 28(34): 5074-5080.
28. Smith SD, Moskowitz CH, Dean R, Pohlman B, Sobecks R, Copelan E et al. Autologous stem cell transplant for early relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: results from two transplant centres. Br J Haematol 2011; 153(3): 358-363.
29. Von Tresckow B, Engert A. The role of autologous transplantation in Hodgkin lymphoma. Curr Hematol Malig Rep 2011; 6(3): 172-179.
30. Kuruvilla J, Keating A, Crump M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. Blood 2011; 117(16): 4208-4217.
31. Majhail NS, Weisdorf DJ, Defor TE, Miller JS, McGlave PB, Slungaard A et al. Long-term results of autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant 2006; 12(10): 1065-1072.
32. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. Lancet 2002; 359(9323): 2065-2071.
33. Aisenberg AC. Problems in Hodgkin's disease management. Blood 1999; 93(3): 761-779.

34. Chen R, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2016; 128(12): 1562-1566.
35. Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30(18): 2183-2189.
36. 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; Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom) [online]. 15.06.2017 [Zugriff: 20.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2971/2017-06-15_AM-RL-XII_Nivolumab_D-267.pdf.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom) [online]. 15.06.2017 [Zugriff: 20.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4426/2017-06-15_AM-RL-XII_Nivolumab_D-267_TrG.pdf.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / 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 „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ 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 einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. 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 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schlenk, Richard F.	Nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	nein	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. 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 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Jan Lüneberg, Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe e. V.	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen 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 einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

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