

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Datum	22.09.2017
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (klassisches Hodgkin-Lymphom), Nr. 532, A17-23, Version: 1.0, Stand: 30.08.2017
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer, www.akdae.de

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Das klassische Hodgkin-Lymphom (Morbus Hodgkin, cHL) ist eine seltene maligne Erkrankung der Lymphknoten und des lymphatischen Systems, bei der zusätzlich weitere Organe befallen sein können (1;2). Die malignen (klonalen) Hodgkin-Reed-Sternberg(HRS)-Zellen leiten sich ab von B-Lymphozyten, machen beim cHL < 1 % der Tumorzellmasse aus und werden umgeben von zahlreichen Immunzellen („bystander cells“) (3). Durch Sekretion von Zyto-/Chemokinen und direkte Interaktion mit dem Mikromilieu werden durch HRS-Zellen Mechanismen ausgelöst, die beim cHL normale Reaktionen des Immunsystems auf die maligne Erkrankung verhindern (z. B. Fehlen von zytotoxischen T-/NK-Zellen) und Tumorstadium fördern (4).</p> <p>Die jährliche Inzidenz des Hodgkin-Lymphoms (HL) beträgt zwei bis drei Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner (5). Nach Angaben des Robert Koch-Institutes (RKI) erkrankten in Deutschland im Jahr 2013 etwa 1340 Männer und 1010 Frauen an einem HL (6). Betroffen sind vor allem Jugendliche und junge Erwachsene, etwa jede(r) zehnte Betroffene war bei Diagnosestellung noch keine 20 Jahre alt. Die Erkrankung kann aber in jedem Alter auftreten. Das Risiko, jemals an einem HL zu erkranken, liegt sowohl für Frauen als auch für Männer bei 0,2 % (7).</p> <p>Die Therapieauswahl beim cHL des Erwachsenen erfolgt in Deutschland – je nach initialer Stadieneinteilung der Erkrankung – auf Grundlage der Risikostratifizierung der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSG, German Hodgkin Study Group).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Etabliert hat sich hierfür die Kombination aus Chemo- und Strahlentherapie als Primärtherapie. Dabei wird die Chemotherapie meist mit den Schemata ABVD (Adriamycin=Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin) oder BEACOPP (Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin und Prednison) durchgeführt. Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko werden mit kurzen Chemotherapieprotokollen in Kombination mit Bestrahlung, Patienten mit hohem Rezidivrisiko mit intensiver Chemotherapie behandelt (3;5;8;9).</p> <p>Für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem cHL stellt eine Reinduktionstherapie, gefolgt von einer Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (auto-SZT) das Mittel der ersten Wahl dar. Zur Reinduktionstherapie werden unterschiedliche Chemotherapie-regime eingesetzt wie beispielsweise DHAP (Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin) oder IGEV (Ifosfamid, Gemcitabin, Vinorelbin + Prednisolon) (3;5;8-10).</p> <p>Brentuximab Vedotin (BV) wird angewendet zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären CD30+ HL nach einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption infrage kommen sowie zur Behandlung des CD30+ HL bei Patienten mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer auto-SZT. (11).</p> <p>Nivolumab wird als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären cHL bei Erwachsenen nach einer auto-SZT und Behandlung mit BV eingesetzt (12).</p> <p>Der humanisierte monoklonale (IgG4/Kappa-Isotyp) Antikörper Pembrolizumab hemmt durch die Bindung an den Programmed-Death-1-Rezeptor (PD-1) die Interaktion des Rezeptors mit den Liganden PD-L1 und PD-L2. Die physiologische Aufgabe des PD-1-Signalweges ist es,</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eine dauerhafte T-Zell-Aktivierung und damit eine überschießende Immunreaktion zu verhindern. Der PD-1-Rezeptor fungiert als negativer Regulator der T-Zell-Aktivität, da die Bindung an seine Liganden die T-Zell-Proliferation sowie die Zytokinsekretion, und damit die Immunantwort, hemmt. Er wird auf CD4+- und CD8+-Lymphozyten, B-Lymphozyten und NK-Zellen nachgewiesen. Viele Karzinome zeigen eine hohe PD-L1-Expression (z. B. Melanome, nicht-kleinzellige Lungenkarzinome (NSCLC), Urothelkarzinome) (13). Bei diesen Tumoren aktivieren tumorinfiltrierende Lymphozyten den PD-1-Signalweg. Dadurch wird eine sekundäre T-Zell-Anergie mit reduzierter Prozessierung von Tumorantigenen durch antigenpräsentierende Zellen induziert. Auf diese Weise kann unter Umständen eine zelluläre, gegen den Tumor gerichtete Immunantwort gehemmt werden (14). Auch beim cHL findet sich in HRS-Zellen eine Überexpression von PD-L1/L2 infolge genetischer Veränderungen auf dem Chromosom 9p24.1 (13).</p> <p>Pembrolizumab, ebenso wie Nivolumab, hemmen diesen negativen Regulationsweg und verhindern dadurch die wirksame zytotoxische T-Zell-Reaktion als Antwort auf die Präsentation von Tumorantigenen (13).</p> <p>Pembrolizumab ist als Monotherapie bei Erwachsenen zugelassen:</p> <ul style="list-style-type: none">• zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms• zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score (TPS) \geq 50 %) ohne EGFR oder ALK-positive Tumormutationen• zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1 %) nach vorheriger Chemotherapie	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären cHL bei Erwachsenen nach Versagen einer auto-SZT und einer Behandlung mit BV, oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht infrage kommt (15). <p>In der vorliegenden Stellungnahme soll der Zusatznutzen von Pembrolizumab in der folgenden Indikation beurteilt werden: <u>Behandlung des rezidivierten oder refraktären cHL bei Erwachsenen nach Versagen einer auto-SZT und einer Behandlung mit BV, oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht infrage kommt.</u></p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
<p>IQWiG Dossierbewertung, S.3, S. 6 Dossier pU, Modul 4A, S. 47–48</p>	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung</u></p> <p>Die Fragestellung ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) bei Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem cHL nach einer auto-SZT und Behandlung mit BV, oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht infrage kommt.</p> <table border="1" data-bbox="331 730 1249 938"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 730 443 794">Fragestellung</th> <th data-bbox="443 730 943 794">Indikation</th> <th data-bbox="943 730 1249 794">ZVT^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 794 443 938">1</td> <td data-bbox="443 794 943 938">Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach einer auto-SZT und Behandlung mit BV, oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht infrage kommt.</td> <td data-bbox="943 794 1249 938">Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin</p>	Fragestellung	Indikation	ZVT ^a	1	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach einer auto-SZT und Behandlung mit BV, oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht infrage kommt.	Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien	
Fragestellung	Indikation	ZVT ^a						
1	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach einer auto-SZT und Behandlung mit BV, oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht infrage kommt.	Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien						
<p>IQWiG Dossierbewertung, S. 3</p>	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Initial unterschied der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bei der Definition der ZVT zwischen zwei Patientengruppen: Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation (SZT) infrage kommen, und Patienten, die nicht für eine weitere SZT infrage kommen. Nach Eingang des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU) hat der G-BA eine Anpassung der ZVT vorgenommen und die beiden Patientengruppen zusammengefasst.</p> <p>Aus Sicht des IQWiG hat dieses Vorgehen keine inhaltlichen Konsequenzen für die Nutzenbewertung, da der pU in seinem Dossier die</p>							

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4A, S. 23</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 23</p>	<p>genannten Patientengruppen nicht separat bewertet hat.</p> <p>Der pU folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten ZVT und wählt unter Berücksichtigung eigener Ergänzungen Hochdosis-Chemotherapie gefolgt von einer auto-SZT, oder Hochdosis-Chemotherapie gefolgt von einer allogenen Stammzelltransplantation (allo-SZT) als ZVT für Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die für eine SZT infrage kommen. Für Patienten, bei denen eine Therapie mit BV versagt hat und die nicht für eine SZT infrage kommen, wählt der pU die Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist die Auswahl der ZVT angemessen. Sie entspricht den aktuellen nationalen und internationalen Empfehlungen zur Therapie des rezidivierten oder refraktären cHL (6;9;12).</p>	
<p>Dossier pU, Modul 4A, S. 24, S. 28 ff.</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 24</p>	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung legt der pU keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) gegenüber der ZVT vor. Für einen adjustierten indirekten Vergleich findet der pU bei seinen Recherchen ebenfalls keine aussagekräftigen Ergebnisse. Nach eigener Angabe zieht er deshalb einen nicht adjustierten indirekten Vergleich (historischer Vergleich) in Betracht, und zwar in erster Linie gegenüber Nivolumab, das für die gleiche Indikation zugelassen ist wie Pembrolizumab.</p> <p>Dieses Vorgehen wird damit begründet, dass keine direkt vergleichende Studie mit der ZVT identifiziert wurde, sodass auf indirekte Vergleiche ausgewichen werden musste. Der pU gibt an, dass adjustierte indirekte Vergleiche über einen gemeinsamen Brückenkomparator nicht durchgeführt werden konnten, da ausschließlich einarmige Studien sowohl für Pembrolizumab als auch für die ZVT vorliegen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4A, S. 28 ff., S. 111 ff. IQWiG Dossier- bewertung, S. 7</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 28 ff., S. 108 ff. IQWiG Dossier- bewertung, S. 8–9</p>	<p>Der pU berücksichtigt für den indirekten Vergleich die Daten aus der offenen, einarmigen Zulassungsstudie für Pembrolizumab (KEYNOTE-087, (16)) und die Daten aus der offenen, einarmigen, nicht randomisierten Phase-II-Kohortenstudie mit Nivolumab (Checkmate 205, (17)).</p> <p>In der Studie KEYNOTE-087 wurden Patienten mit cHL nach einer auto-SZT und nach Versagen einer Behandlung mit BV eingeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • in Kohorte 1 Patienten mit Therapieversagen oder Krankheitsprogression nach auto-SZT sowie Rezidiv nach oder Therapieversagen unter anschließender Therapie mit BV, • in Kohorte 2 Patienten, bei denen die Salvage-Chemotherapie versagte, keine auto-SZT infrage kam und ein Rezidiv nach oder Therapieversagen unter anschließender Therapie mit BV eintrat, • in Kohorte 3 Patienten mit Therapieversagen oder Krankheitsprogression nach auto-SZT, die nach der auto-SZT keine Therapie mit BV erhielten. <p>Für die Nutzenbewertung berücksichtigt der pU nur die Kohorten 1 und 2.</p> <p>In der Checkmate-205-Studie wurden Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem cHL eingeschlossen, die nach einer auto-SZT und einer Behandlung mit BV eine Progression bzw. ein Rezidiv erlitten haben. In der Studie waren drei Kohorten definiert: Kohorte A mit BV unbehandelten Patienten; Kohorte B mit Patienten, die BV als Salvage-Therapie nach Versagen der auto-SZT erhielten, und Kohorte C mit</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4A, S. 129 ff. IQWiG Dossier- bewertung, S. 8–9</p>	<p>Patienten mit BV-Vortherapie. Für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt der pU nur Kohorte B und stuft die Kohorten A und C für das vorliegende Dossier als nicht relevant ein.</p> <p>Des Weiteren legt der pU Ergebnisse des GHSG-Registers vor, in dem Informationen zur Diagnose, Therapie und Sicherheit der Therapie zu aktuell mehr als 22.000 Patienten mit HL dokumentiert werden. Daraus werden die Daten von insgesamt 58 Patienten für die vorliegende Nutzenbewertung vom pU herangezogen. Der pU führt aber keinen Vergleich dieser Registerdaten mit den Ergebnissen der Pembrolizumab-Studie KEYNOTE-087 durch, da die Patienten aus dem Register nicht mit BV vorbehandelt waren.</p>	
<p>Dossier pU, Modul 4A, S. 60 ff.</p>	<p><u>Kritik am Studiendesign</u></p> <p>Das Vorgehen beim Vergleich von Pembrolizumab mit Nivolumab könnte formal einem nicht adjustierten, indirekten oder historischen Vergleich entsprechen. Der pU vermeidet jedoch diese Bezeichnung und wählt den Ausdruck „Gegenüberstellungen“. Entsprechend berechnet der pU keine Effektmaße für einen Vergleich von Pembrolizumab mit Nivolumab, sondern stellt lediglich die Ergebnisse der Studien einander gegenüber.</p> <p>Solche Vergleiche – unabhängig von der gewählten Bezeichnung – sind rein methodisch nur sehr begrenzt aussagekräftig, auch wenn sie korrekt durchgeführt werden würden. Dies ist bei der Gegenüberstellung der Ergebnisse von Pembrolizumab und Nivolumab aber nicht der Fall. Wie vom IQWiG ausführlich dargestellt, ist die Ergebnisdarstellung zum einen für Nivolumab in den hier maßgeblichen Situationen beim cHL unvollständig, zum anderen aber auch für Pembrolizumab. In der Studie KEYNOTE-013 ist Pembrolizumab bei 31 Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem cHL eingesetzt worden, von</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4A, S. 64</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 8, S. 12</p>	<p>denen ein Großteil (möglicherweise auch alle) für diese Nutzenbewertung relevant gewesen wären (18). Bei dem „Vergleich“ von Pembrolizumab mit Nivolumab in der hier maßgeblichen Indikation durch den pU sind somit die vorliegenden Ergebnisse für beide Wirkstoffe selektiert und auch unvollständig dargestellt.</p> <p>Aus dem GHSR-Register zieht der pU die Daten von insgesamt 58 Patienten heran, 50 Patienten mit einer auto-SZT und 8 Patienten mit einer Salvage-Chemotherapie. Kein Patient hierunter ist nach Angaben des pU allerdings mit BV vorbehandelt. Die Registerdaten sind deshalb aus Sicht der AkdÄ für die vorliegende Bewertung nicht relevant.</p> <p>Des Weiteren entspricht der Vergleich von Pembrolizumab mit Nivolumab nicht einem Vergleich von Pembrolizumab mit der vom G-BA vorgegebenen ZVT. Nivolumab stellt zwar eine Option für eine individuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes dar, ist aber nicht die einzige dafür verfügbare Therapiealternative. Die Teilergebnisse der Studie CHECKMATE 205 eignen sich somit auch inhaltlich nicht für einen „Vergleich“ von Pembrolizumab mit der ZVT (17).</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Einschätzung des IQWiG zu, dass unabhängig von der Unvollständigkeit der Datenlage zu Nivolumab der eingereichte Vergleich keine Umsetzung der ZVT darstellt. Für die AkdÄ ist nicht nachvollziehbar, warum der pU die in der Beratung durch den G-BA ausgesprochenen Empfehlungen nicht beachtet hat, nach denen bei einer derartigen Beschränkung der Behandlungsoptionen eine Begründung erwartet wird, inwieweit damit eine Therapie nach Maßgabe des Arztes noch abgebildet wird.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 11</p>	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Aus den vom pU vorgelegten Ergebnissen und aus weiteren Untersuchungen lässt sich derzeit kein Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der ZVT ableiten. Die vom pU vorgelegten Daten zu Nivolumab sind unvollständig. Davon unabhängig entspricht die Anwendung von Nivolumab in der vom pU herangezogenen Studie Checkmate 205 nicht der vom G-BA festgelegten ZVT. Selbst beim Heranziehen der Daten zu Pembrolizumab im Vergleich zu Nivolumab hätte angesichts der Größenordnung der beobachteten Effekte nicht ausgeschlossen werden können, dass sie allein auf systematischer Verzerrung basieren.</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu Pembrolizumab bei rezidiviertem oder refraktärem cHL zu. Für einen Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT – individuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und vorherigen Therapien – legt der pU keine relevanten Unterlagen vor. Die Gegenüberstellung der Ergebnisse für Pembrolizumab und für Nivolumab in gleicher Indikation ist für die vorliegende Bewertung nicht relevant.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ sind jedoch Checkpoint-Inhibitoren wie Pembrolizumab und Nivolumab aufgrund der in der Einleitung dargestellten pathophysiologischen Befunde beim cHL eine künftig wichtige und vermutlich auch wirksame Therapieoption bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem cHL. Dringend benötigt werden aber aussagekräftige Ergebnisse aus weiteren – möglichst vergleichenden – klinischen Studien. Bei Vorliegen derartiger Ergebnisse sollte eine erneute Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab bzw. Nivolumab in dieser Indikation erfolgen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Fazit Aus Sicht der AkdÄ ist der Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zur ZVT in der Indikation rezidiviertes oder refraktäres cHL nicht belegt.	

Literaturverzeichnis

1. Mathas S, Hartmann S, Kuppers R: Hodgkin lymphoma: Pathology and biology. *Semin Hematol* 2016; 53: 139-147.
2. Ansell SM: Hodgkin lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2016; 91: 434-442.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V. (DGHO): Leitlinie: Hodgkin Lymphom - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hamatologischer und onkologischer Erkrankungen. Berlin, Stand: Februar 2016.
4. Hutchings M: Targeted immunotherapy in hodgkin lymphoma. *Blood* 2015; 125: 3967-3968.
5. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-029l_S3_Hodgkin_Lymphom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_bei_Erwachsenen_2015-01.pdf. AWMF-Register-Nummer: 018/029OL. Langversion 1.0, Aktualisierung 2015, gültig bis 31. Januar 2018, Stand: Februar 2013.
6. Robert Koch-Institut (RKI): Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff: 22. September 2017). Berlin, Stand: November 2016.
7. Robert Koch-Institut (RKI): Zentrum für Krebsregisterdaten (Krebs in Deutschland) Morbus Hodgkin: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/kid_2015_c81_morbus_hodgkin.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff: 11. September 2017). Berlin, Stand: Dezember 2015.
8. Eichenauer DA, Engert A, Andre M et al.: Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25 Suppl 3: iii70-75.

9. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ et al.: Hodgkin Lymphoma Version 1.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw 2017; 15: 608-638.
10. Johnson P, McKenzie H: How I treat advanced classical hodgkin lymphoma. Blood 2015; 125: 1717-1723.
11. Takeda GmbH: Fachinformation "Adcetris® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Oktober 2016.
12. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGa: Fachinformation "Opdivo® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Juni 2017.
13. Jelinek T, Mihalyova J, Kascak M et al.: PD-1/PD-L1 inhibitors in haematological malignancies: update 2017. Immunology 2017: Epub ahead of print.
14. Sundar R, Soong R, Cho BC et al.: Immunotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2014; 85: 101-109.
15. MSD Sharp & Dohme GmbH: Fachinformation "Keytruda® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Mai 2017.
16. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA et al.: Phase II study of the efficacy and safety of Pembrolizumab for relapsed/refractory classic hodgkin lymphoma. J Clin Oncol 2017; 35: 2125-2132.
17. Younes A, Santoro A, Shipp M 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: 1283-1294.
18. Armand P, Shipp MA, Ribrag V et al.: Programmed death-1 Blockade with pembrolizumab in patients with classical hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure. J Clin Oncol 2016; 34: 3733-3739.