

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8
10623 Berlin

24. April 2017

**Gemeinsame Stellungnahme von DGHO und GHSg
zur Nutzenbewertung des G-BA gemäß § 35a SGB V**

Nivolumab (Hodgkin Lymphom)

veröffentlicht am 3. April 2017

Vorgangsnummer 2017-01-01-D-267

IQWiG Bericht Nr. 501

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Nivolumab (Opdivo®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
 5. Ausmaß des Zusatznutzens
 6. Literatur

1. Zusammenfassung

In diesem sechsten Verfahren einer frühen Nutzenbewertung zu Nivolumab (Opdivo®) wird der Immuncheckpoint-Inhibitor in der Therapie von Patienten mit refraktärem/rezidiivtem Hodgkin Lymphom (HL) nach autologer Stammzelltransplantation (ASZT) und nach Therapie mit Brentuximab Vedotin bewertet. Der G-BA hat zwei Subgruppen zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG

kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit
geeignet für erneute Stammzelltransplantation (SZT)	Allogene SZT oder Hochdosistherapie mit autologer SZT	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-
nicht geeignet für erneute Stammzelltransplantation (SZT)	nach Maßgabe des Arztes	nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Gruppe der Patienten mit rezidiviertem Hodgkin Lymphom nach Hochdosistherapie und Therapie mit Brentuximab Vedotin ist klein und umfasst vermutlich weniger als 100 Patienten pro Jahr in Deutschland. Das mittlere Alter liegt zwischen 35 und 40 Jahren. In dieser Indikation gibt es keine Standardtherapie.
- Zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes.
- Für die Beurteilung des Zusatznutzens liegen Daten von Kohorten aus Phase I- und II-Studien vor.
- Nivolumab führt zu Remissionsraten von 65–90% mit einer progressionsfreien Überlebenszeit von über einem Jahr und einer 1-Jahres-Überlebensrate >90%. Nivolumab verbessert die klinische Symptomatik und die allgemeine Lebensqualität.
- Die Nebenwirkungsrate ist viel niedriger als unter Therapieoptionen wie allogener Stammzelltransplantation, Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation oder Brentuximab Vedotin.

Der Vergleich von Nivolumab mit anderen Therapieformen ist in dieser Situation schwierig, da es keine singuläre Standardtherapie gibt. Die Optionen reichen von allogener Stammzelltransplantation über eine erneute Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bis zu Monochemotherapien oder Best Supportive Care. Entscheidungskriterien sind Symptomatik, Alter, Allgemeinzustand, Dauer der vorherigen Remission, Verträglichkeit der vorherigen Hochdosistherapie, Ansprechen auf eine Rezidivtherapie und die Verfügbarkeit eines allogenen Stammzellspenders.

Im indirekten Vergleich ist Nivolumab bei dieser sehr heterogenen Patientenpopulation wirksamer und besser verträglich als andere Therapieoptionen.

2. Einleitung

Das Hodgkin-Lymphom ist eine maligne Erkrankung des lymphatischen Systems [1]. Betroffen sind vor allem Jugendliche und junge Erwachsene, ein Hodgkin-Lymphom kann aber auch im höheren Lebensalter auftreten. Die Inzidenz beträgt 2-3/100.000 pro Jahr. Der Altersgipfel liegt bei 32 Jahren. Die häufigsten Primärlokalisationen sind zervikal (60-80%), mediastinal und inguinal. Die Ausbreitung des Hodgkin-Lymphoms erfolgt sowohl lymphogen als auch hämatogen oder per continuitatem in extralymphatische Organe.

Durch eine Stadien-adaptierte Therapie können heute über 80% aller Patienten langfristig geheilt werden. Damit ist das Hodgkin Lymphom eine der am besten behandelbaren onkologischen Erkrankungen im Erwachsenenalter [2]. Unter der Federführung der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSg) wurde 2012 eine S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten erstellt [2].

3. Stand des Wissens

Auf der Grundlage der initialen Stadieneinteilung hat die Deutsche Hodgkin Studiengruppe (GHSg) eine Stratifizierung für die risikoadaptierte Therapie entwickelt: Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko werden mit kurzen Chemotherapieprotokollen in Kombination mit Bestrahlung, Patienten mit hohem Rezidivrisiko mit intensiver Chemotherapie behandelt. Durch die Stadien-adaptierte Therapie können heute über 80% aller Patienten langfristig geheilt werden. Damit ist das Hodgkin Lymphom eine der am besten behandelbaren onkologischen Erkrankungen im Erwachsenenalter.

Im ersten Rezidiv wird in kurativer Intention eine Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation angestrebt. Es gibt keine validierte Methode zur Selektion von Patienten für diese aggressive Intervention. Sie wird jedoch in der Regel nur bei Patienten <65 Jahren angewendet, das mediane Alter in den publizierten Studien liegt <40 Jahre. Wird die Eignung zur Hochdosis-Chemotherapie durch den behandelnden Arzt festgestellt, gilt diese Intervention aufgrund ihres kurativen Potentials als Standardtherapie.

Nur etwa die Hälfte aller Hochdosischemotherapie-fähigen Patienten kommt jedoch in eine dauerhafte Remission. Das heißt, dass jeder zweite Patient trotz der Intervention erneut rezidiert. Die Prognose dieser Patienten war bis vor kurzem trotz ihres noch immer jungen Alters außerordentlich schlecht mit einer mittleren Überlebenszeit von 1,3 Jahren [3].

In dieser Situation ist Brentuximab Vedotin zugelassen und wird seitdem als Standardtherapie eingesetzt. Die Zulassung beruht auf einer Phase II Studie an 102 Patienten, in der die Gesamtansprechrate bei 74% und das mediane PFS bei 5,6 Monaten lag [4]. Zu den Optionen in der Remission nach Brentuximab Vedotin gehört insbesondere die allogene Stammzelltransplantation. Das tatsächliche kurative Potential dieser Intervention kann aufgrund der vorliegenden Daten noch nicht abschließend beurteilt werden [5].

Nach Versagen von Brentuximab Vedotin gibt es keine Standardtherapie. Die Auswahl der Therapie soll den Gesamtzustand des Patienten sowie die bisherigen Therapien und vorliegende Begleiterkrankungen berücksichtigen.

Nivolumab ist ein monoklonaler Anti-PD-1 Antikörper. Nivolumab blockiert die PD-1/PD-L vermittelte Inhibition aktivierter T-Zellen und verstärkt die autologe Immunreaktion. Nivolumab ist zugelassen für die Therapie des fortgeschrittenen Melanoms als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab, des metastasierten NSCLC mit Plattenepithelhistologie, des metastasierten NSCLC mit Nicht-Plattenepithelhistologie und des metastasierten Nierenzellkarzinoms. Klinische Studien zeigen Wirksamkeit bei vielen anderen Tumorentitäten. Mögliche Prädiktoren für ein Ansprechen auf die Therapie mit Anti-PD-1-Antikörpern sind die Expression von PD-L1 und die Anzahl genetischer Aberrationen mit Bildung von immunogenen Neoantigenen [6].

Bei Patienten mit Hodgkin Lymphom sprechen experimentelle Daten für eine wichtige Rolle des PD-1/PD-L Mechanismus in der ineffektiven, autologen Immunantwort. PD-1 ist auf tumorinfiltrierenden peripheren T Zellen von Patienten mit Hodgkin Lymphom nachweisbar, PD-Liganden werden von Reed-Sternberg-Zellen exprimiert werden, und Epstein-Barr-Infektionen induzieren die Expression von PD-L1 [7]. Es muss jedoch drauf hingewiesen werden, dass der Wirkmechanismus beim klassischen Hodgkin Lymphom nicht geklärt ist und auch eine Interaktion mit dem Tumor microenvironment, von dem die Hodgkin-Zelle abhängig ist, gut denkbar ist. Dafür spricht aus klinischer Sicht das schnelle

klinische Ansprechen auf Anti-PD-1 Antikörper-Therapien innerhalb weniger Stunden bis Tage sowie die fehlende Flare-Reaktion.

Daten zu Nivolumab bei Patienten mit Hodgkin Lymphom sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Nivolumab bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Hodgkin Lymphom

Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜL ⁴
Checkmate 39 (CA209-039) [8]	nach autologer SZT ⁵ oder >2 Vortherapien	-	Nivolumab	23	87	12,7 Monate	93,3 % ⁷
Checkmate 205 (CA209-205) A [9]	nach autologer SZT, kein Brentuximab Vedotin	-	Nivolumab	63	-	-	-
Checkmate 205 (CA209-205) B [9, 10]	nach autologer SZT und Brentuximab Vedotin	-	Nivolumab	80	67,5	14,8 Monate	94,9 % ⁷
Checkmate 205 (CA209-205) C [9]	nach autologer SZT / Brentuximab Vedotin (Reihenfolge variabel)	-	Nivolumab	100	-	11,2 Monate	93,9 % ⁸

¹ N – Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate; ³ PFÜ - Progressionsfreies Überleben in Monaten oder %; ⁴ ÜL – Gesamtüberleben in Monaten oder %; ⁵ ASZT – autologe Stammzelltransplantation; ⁶ Rate nach 24 Wochen; ⁷ Rate nach 12 Monaten; ⁸ Rate nach 6 Monaten;

Die German Hodgkin Study Group und das Kölner Zentrum können die publizierten Daten aus eigener Erfahrung im Rahmen der CA209-205-Zulassungsstudie für Nivolumab bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Hodgkin-Lymphom bestätigen. Insgesamt wurden am Kölner Zentrum 30 Patienten in die Checkmate 205-Zulassungsstudie eingeschlossen; diese waren in der Regel refraktär oder primär progredient und hatten bis zu 10 verschiedene Therapielinien erhalten. 8 der 30 Patienten erreichten eine komplette Remission (27%) und 17 eine partielle Remission (57%). Das mediane PFS betrug 18,6 Monate und das Gesamtüberleben nach 12 Monaten 96,7 %.

Die hohen, anhaltenden Remissionsraten und das akzeptable Sicherheitsprofil haben im Mai 2016 zur Zulassung von Nivolumab beim rezidivierten/refraktären Hodgkin Lymphom nach autologer Stammzelltransplantation sowie Therapie mit Brentuximab Vedotin durch die FDA und im November 2016 durch die EMA geführt.

4. Dossier und Bewertung von Nivolumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Festlegungen der zweckmäßigen Vergleichstherapien im Sinne einer Standardtherapie sind für uns nicht nachvollziehbar.

Bei Patienten, die für eine zweite Stammzelltransplantation geeignet sind, wurde eine Hochdosistherapie mit erneuter autologer Stammzelltransplantation oder eine allogene Stammzelltransplantation als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Aus klinischer Sicht gehören die Formen der Stammzelltransplantationen zu den Therapieoptionen, können jedoch nicht als Standard festgelegt werden. In der Uniklinik Köln wurde seit 01/2005 bis 12/2016 insgesamt 307 Patienten mit Rezidiv eines Hodgkin Lymphoms autolog transplantiert (data on file, UKK). Kein einziger dieser 307 Patienten erhielt eine zweite autologe Transplantation. Die allogene Stammzelltransplantation als potentiell zweite

Transplantation ist wesentlich von einer Reihe unbeeinflussbarer Faktoren abhängig. Neben den Krankheitskriterien spielen hier auch Faktoren wie Alter, Allgemeinzustand, Dauer der vorherigen Remission, Verträglichkeit der vorherigen Hochdosistherapie und die Verfügbarkeit eines allogenen Stammzellspenders eine wichtige Rolle. Insbesondere das Nicht-Erreichen einer kompletten Remission vor der allogenen Stammzelltransplantation ist ein Risikofaktor, neben dem Alter (> 30 Jahre) und dem Allgemeinzustand. Zusammenfassend wird die allogene Stammzelltransplantation bevorzugt in einem selektionierten Kollektiv von jungen Patienten in sehr gutem Allgemeinzustand und minimaler Krankheitslast durchgeführt.

Aus klinischer Sicht ist die Therapieentscheidung in dem gesamten, sehr heterogenen Kollektiv der Patienten im zweiten Rezidiv eines Hodgkin Lymphoms individuell. Für diese Indikation ist eine „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ die zweckmäßige Vergleichstherapie, in Übereinstimmung mit der klinischen Praxis.

4. 2. Studien

Wesentliche Grundlage der Nutzenbewertung ist CA209-205, eine internationale, offene, nicht-randomisierte Phase-II-Studie bei 243 Patienten nach autologer Stammzelltransplantation. Die Studie gliedert sich in drei Kohorten:

Studie CA209-205, Kohorte A

Eingeschlossen wurden Patienten nach autologer Stammzelltransplantation. Die Daten wurden bisher nicht publiziert. Im Dossier sind die Ergebnisse ebenfalls nicht enthalten, da sie nicht der Zulassung „nach Therapie mit Brentuximab Vedotin“ entsprechen.

Studie CA209-205, Kohorte B

Eingeschlossen wurden Patienten nach autologer Stammzelltransplantation und nach Therapie mit Brentuximab Vedotin. Die Daten wurden publiziert [10], und aktualisiert auf dem Kongress der American Society for Hematology im Dezember 2016 präsentiert [11].

Studie CA209-205, Kohorte C

In diese Kohorte wurden Patienten eingeschlossen, die in unterschiedlichen Krankheitsstadien und in variabler oder nicht sicher nachvollziehbarer Reihenfolge eine autologe Stammzelltransplantation und Brentuximab Vedotin erhielten. Der pharmazeutische Unternehmer hat aus dieser Kohorte die 57 Patienten zusätzlich analysiert, die wie Patienten in Kohorte B behandelt wurden.

Studie CA209-039

Diese im Jahr 2015 im New England Journal of Medicine publizierte Phase I-Studie mit insgesamt 23 Patienten enthielt auch 15 Patienten mit Hodgkin Lymphom, die wie die Patienten in Kohorte B der Studie CA209-039 behandelt wurden und werden im Dossier des pharmazeutischen Herstellers bei der Wirksamkeit von Nivolumab gemeinsam ausgewertet.

Auch deutsche Zentren nahmen an der Studie CA209-205 teil. Die Kohorte B und die Ergebnisse der Studie CA209-039 wurde in Peer-Review-Journals publiziert [8, 10].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation, insbesondere auch unter Berücksichtigung des medianen Alters der Studienpatienten von 39 Jahren. Die Gesamtüberlebenszeit war nicht der primäre Endpunkt der Zulassungsstudie.

In den verschiedenen Studien und Kohorten war die mediane Gesamtüberlebenszeit zum Zeitpunkt der Auswertung nicht erreicht.

Die GHSG hat die Datenbasis aus den Erstlinien-Therapiestudien HD7 bis HD15 und den Rezidivstudien HDR1 und HDR2 analysiert mit der Frage der Gesamtüberlebenszeit von Patienten, die mindestens ein drittes Rezidiv erlitten haben [12]. Unter 12.584 Patienten konnten wir insgesamt 69 Patienten in dieser Situation identifizieren. Nach 12 Monaten betrug das Gesamtüberleben 73,2% (95%>CI 62,6% - 83,8%), was im Vergleich zu den mit Nivolumab publizierten Ergebnissen deutlich schlechter ist.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Der Median des progressionsfreien Überlebens (PFÜ) lag in den verschiedenen Kohorten zwischen 11,2 und 14,8 Monaten. Der pharmazeutische Unternehmer vergleicht dieses Ergebnis mit dem einer retrospektiven Analyse von Patienten mit rezidiviertem Hodgkin Lymphom [12]. Alle Patienten der Vergleichsgruppe hatten Brentuximab Vedotin erhalten, 71% auch eine autologe Stammzelltransplantation. Patienten erhielten im erneuten Rezidiv eine Therapie nach Maßgabe des Arztes bzw. des Zentrums. In dieser Analyse an 100 Patienten lag das mittlere progressionsfreie Überleben bei 3,5 Monaten. Dieser Vergleich gibt ein Gefühl für die Wirksamkeit von Nivolumab. Schwächen dieser Vergleichsgruppe aus dem M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA sind die Monozentrität, das jüngere Alter der Patienten (31 vs 38 Jahre), die retrospektive Analyse und der hohe Anteil von Patienten mit einer experimentellen Therapie.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Remissionsraten liegen zwischen 67,5 und 95%, in der Mehrheit partielle Remissionen. In der gepoolten Analyse des pharmazeutischen Unternehmers für Patienten nach ASZT und Brentuximab Vedotin erreichten 13 von 152 Patienten (8,6%) eine komplette Remission.

4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Erfreulicherweise wurden in dieser nicht-randomisierter Studie umfangreiche Daten zur Lebensqualität mittels validierter Fragebögen erhoben. Die mittlere Veränderung der Scores im Krankheitsverlauf betrug 19,1 (Standardabweichung 3,1) für den EQ-5D VAS und 7,6 (Standardabweichung 2,3) für den EOLRTC QLQ-C30. Die Verbesserungen betrafen Fatigue, Dyspnoe, Appetitverlust, körperliche und soziale Aktivitäten. Patienten ohne B Symptomatik zeigten signifikant geringere Verbesserungen der Lebensqualität. Die Ergebnisse wurden separat ausgewertet auf dem Kongress der American Society for Hematology im Dezember 2016 präsentiert [12].

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten unter Therapie mit Nivolumab auftraten, waren Neutropenie (5%) und Erhöhung der Lipase. Als häufigste aller Nebenwirkungen trat Fieber (4%) auf.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Die Therapie von Patienten mit Hodgkin Lymphom ist eine der Erfolgsgeschichten der modernen Onkologie. Dennoch besteht bei Patienten im Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation und nach Brentuximab Vedotin ein ungedeckter medizinischer Bedarf. Die Patientengruppe ist klein.

Bei Patienten mit Rezidiv/Refraktarität eines Hodgkin-Lymphoms nach autologer Stammzelltransplantation und nach Therapie mit Brentuximab Vedotin führt Nivolumab zu sehr hohen Remissionsraten und einer progressionsfreien Überlebenszeit von mehr als 1 Jahr. Nivolumab hat direkten Einfluss auf die Lebensqualität.

Der Vergleich mit anderen Therapieformen ist in dieser Situation schwierig. Andere Therapieformen reichen von allogener Stammzelltransplantation über eine erneute Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bis zu Monochemotherapien oder Best Supportive Care. Entscheidungskriterien sind Symptomatik, Alter, Allgemeinzustand, Dauer der vorherigen Remission, Verträglichkeit der vorherigen Hochdosistherapie und die Verfügbarkeit eines allogenen Stammzellspenders.

Im indirekten Vergleich von Nivolumab mit anderen Therapieformen ergibt sich dieses Bild:

- Die Daten zum progressionsfreien Überleben unter Nivolumab sind deutlich besser als die zu Brentuximab Vedotin, dem bisher wirksamsten Medikament. Das mediane PFÜ liegt bei 14-15 Monaten unter Nivolumab gegenüber 5,6 Monaten unter Brentuximab Vedotin.
- Die Daten zum Vergleich der Gesamtüberlebenszeit unter Nivolumab gegenüber dem Gesamtkollektiv der GHSG-Patienten im dritten Rezidiv zeigen eine deutlich höhere Überlebensrate nach 12 Monaten mit >90% versus 73,2%.

Nivolumab ist ein hoch wirksames Arzneimittel bei Patienten im mindestens dritten Rezidiv oder bei Refraktarität eines Hodgkin Lymphoms. Nivolumab ist gut verträglich. Die Unterschiede bei den Nebenwirkungen sind extrem im Vergleich zur allogenen Stammzelltransplantation und im Vergleich zur Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation.

6. Literatur

1. Fuchs M, Greil R, Lohri A, Engert A: Hodgkin Lymphom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status 2016. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/hodgkin-lymphome>
2. Hodgkin Lymphom: Diagnostik, Therapie und Nachsorge von erwachsenen Patienten. S3 Leitlinie, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-029OL.html>
3. Arai S, Fanale M, DeVos S, et al. Defining a Hodgkin lymphoma population for novel therapeutics after relapse from autologous hematopoietic cell transplant. *Leuk Lymphoma* 54:2531-2533, 2013. DOI: [10.3109/10428194.2013.798868](https://doi.org/10.3109/10428194.2013.798868)
4. Younes A, Gopal A, Smith SE et al.: Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 30:2183-2189, 2012. DOI: [10.1200/JCO.2011.38.0410](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.0410)
5. Sureda A, Canals C, Arranz R, et al.: Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-ALLO study - a prospective clinical trial by the Grupo Espanol de Linfomas/Trasplante de Medula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 97:310-317, 2012. DOI: [10.3324/haematol.2011.045757](https://doi.org/10.3324/haematol.2011.045757)
6. Liontos M, Anastasiou I, Bamias A, Dimopoulos MA: DNA damage, tumor mutational load and their impact on immune responses against cancer. *Ann Transl Med* 4: 264-269, 2016. DOI:

[10.21037/atm.2016.07.11](https://doi.org/10.21037/atm.2016.07.11)

7. Hude I, Sasse S, Engert A, Bröckelmann PJ: The emerging role of immune checkpoint inhibition in malignant lymphoma. *Haematologica*. 102:30–42, 2017. DOI: [10.3324/haematol.2016.150656](https://doi.org/10.3324/haematol.2016.150656)
8. Ansell, S. M., Lesokhin, A. M., Borrello, I et al.: PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma; *New England J Med* 372:311-319, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1411087](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411087)
9. Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/272/#tab/dossier>
10. Timmerman J, Engert A, Younes A et al.: Checkmate 205 update with minimum 12-month follow up: A phase 2 Study of nivolumab in patients with relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. *American Society for Hematology Abstract* 1831, 2016. <https://ash.confex.com/ash/2016/webprogram/Paper91722.html>
11. Engert A, Taylor F, Bennett B et al.: Patient subgroup analysis of quality-of-life outcomes in Checkmate 205, a phase 2 study of nivolumab in patients with classical Hodgkin lymphoma. *American Society for Hematology Abstract* 1110, 2016. <https://ash.confex.com/ash/2016/webprogram/Paper91142.html>
12. Cheah CY, Chihara D, Horowitz S et al.: Patients with classical Hodgkin lymphoma experiencing disease progression after treatment with brentuximab vedotin have poor outcomes. *Ann Oncol* 27:1317-1323, 2016. DOI: [10.1093/annonc/mdw169](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw169)
13. Bröckelmann PJ, Müller H, Kücüksarioglan E et al.: Disease characteristics and survival after 3rd relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma: an analysis of the German Hodgkin Study Group. EHA 2017, submitted)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Peter Borchmann und Prof. Dr. Andreas Engert (Universitätsklinikum Köln, Klinik I für Innere Medizin, Köln) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand