

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Nivolumab (Opdivo®)*

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

## **Modul 1 G**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 24.05.2017

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Verzeichnis eigener Tabellen</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
1.1 Administrative Informationen .....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	14
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	16
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	23
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	26
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	35

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	8
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	8
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	9
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	11
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	12
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	26
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	26
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	27
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28

## Verzeichnis eigener Tabellen

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-A: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Studie CA209-141.....	17

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
5-FU	5-Fluorouracil
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation)
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
BMS	Bristol-Myers Squibb
cHL	Klassisches Hodgkin-Lymphom (Classical Hodgkin Lymphoma)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module
EORTC QLQ-H&N35	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire 35-Item-Modul für Kopf-Hals-Tumoren
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IgG4	Immunoglobulin G4
IVRS	Interaktives Sprachdialogsystem (Interactive Voice Response System)
KI	Konfidenzintervall
MTX	Methotrexat
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD-1	Programmed Cell Death Protein-1
PD-L1	Programmed Death Ligand-1
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
SCCHN	Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck)
SmPC	Summary of Product Characteristics
SUE	Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
VAS	Visuelle Analogskala
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
<b>Anschrift:</b>	Arnulfstraße 29 D – 80636 München

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Dierk Neugebauer
<b>Position:</b>	Director Market Access
<b>Adresse:</b>	Arnulfstraße 29 D-80636 München
<b>Telefon:</b>	+49 89 12142 – 186
<b>Fax:</b>	+49 89 12142 – 262
<b>E-Mail:</b>	<u><a href="mailto:Dierk.Neugebauer@bms.com">Dierk.Neugebauer@bms.com</a></u>

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
<b>Anschrift:</b>	Uxbridge Business Park Sanderson Road GB – Uxbridge UB8 1DH

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Nivolumab
<b>Handelsname:</b>	Opdivo®
<b>ATC-Code:</b>	L01XC17

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

Tumorzellen können eine Immunreaktion auslösen, u.a. weil sie zumeist Antigene tragen, die sich nicht auf gesunden körpereigenen Zellen finden. Das Immunsystem erkennt diese Antigene als körperfremd und greift sie an. Können Tumorzellen diesem Verteidigungssystem entgehen, kann Krebs entstehen.

Im Gegensatz zu herkömmlichen Krebstherapien machen sich immunonkologische Wirkstoffe wie der Checkpoint-Inhibitor Nivolumab die natürlichen Fähigkeiten des körpereigenen Immunsystems zur Krebsabwehr zunutze, um Tumorzellen zu erkennen und zu zerstören.

Nivolumab ist ein vollständig humanisierter monoklonaler Antikörper (Immunglobulin G4, IgG4), der als hoch spezifischer Inhibitor des Programmed Cell Death Protein-1 (PD-1)-Rezeptors fungiert. Nivolumab wirkt der regulierenden Hemmung durch Programmed Death Ligand-1 (PD-L1) über den PD-1-Rezeptor entgegen, erhält so die Aktivierung der T-Zellen und kann hierüber die T-Zell-vermittelte Eliminierung von Krebszellen verstärken.

Im Anwendungsgebiet des Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs (SCCHN) mit Progression während oder nach Platin sind Cetuximab, ein Antikörper gegen den Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), und Zytostatika zugelassen. Es handelt sich um Antimetaboliten (Methotrexat (MTX), 5-Fluorouracil (5-FU)), Taxane (Docetaxel), zytotoxische Antibiotika (Bleomycin) und Platin-haltige Verbindungen (Cisplatin,

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Carboplatin). Sie hemmen unspezifisch das Zellwachstum und zielen direkt auf die Tumorzellen.

Nivolumab hingegen verstärkt über die Mobilisierung des Immunsystems die antitumorale Immunreaktion des Körpers und wirkt somit indirekt auf den Tumor.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>orphan (ja / nein)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs bei Erwachsenen mit einer Progression während oder nach einer Platin-basierten Therapie indiziert (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) <sup>b</sup>	nein	28 April 2017	G
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Der Wortlaut des Abschnittes 5.1, auf den in der Fachinformation im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ verwiesen wird, wird aufgrund des Umfangs des Abschnittes nicht angegeben. Der Wortlaut ist der Fachinformation von OPDIVO<sup>®</sup> mit Stand April 2017 zu entnehmen.</p>			

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.	19. Juni 2015
Nivolumab BMS ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.	20. Juli 2015
Zusammengeführt unter dem Handelsnamen OPDIVO® mit Beschluss der Europäischen Kommission <sup>a</sup> : OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. OPDIVO ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.	28. Oktober 2015
OPDIVO ist als Monotherapie <sup>b</sup> zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert. <sup>c</sup>	04. April 2016
OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert.	04. April 2016
OPDIVO ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. Im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). <sup>d</sup>	11. Mai 2016
OPDIVO ist als Monotherapie <sup>b</sup> zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin indiziert.	21. November 2016

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
<p>Zudem liegt die positive Opinion für OPDIVO zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie vor. Die Zulassung für diese Indikationserweiterung lag bei Redaktionsschluss noch nicht vor.</p> <p>a: Nivolumab BMS wurde daraufhin zum 01.12.2015 außer Vertrieb gemeldet.</p> <p>b: Im Rahmen der Zulassung für das Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (SCCHN) wurde „als Monotherapie“ in den ursprünglichen Indikationstext eingefügt.</p> <p>c: Durch Zulassung der Indikation des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie entfällt die Spezifikation der Histologie.</p> <p>d: Der Wortlaut der Abschnitte 4.4 und 5.1, auf die in der Fachinformation im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ verwiesen wird, wird aufgrund des Umfangs der Abschnitte nicht angegeben. Der Wortlaut ist der Fachinformation von OPDIVO® mit Stand April 2017 zu entnehmen.</p>	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
G	SCCHN mit Progression während oder nach Platin (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation)	Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes (Chemotherapie, Strahlentherapie und/oder Operation; bei medikamentöser Therapie unter Beachtung der jeweiligen Zulassung)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Am 08.02.2017 hat ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2016-B-175) mit dem G-BA stattgefunden, es wurden folgende ZVT bestimmt:

Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes (Chemotherapie, Strahlentherapie und/oder Operation; bei medikamentöser Therapie unter Beachtung der jeweiligen Zulassung)

BMS stimmt dem G-BA dahingehend zu, dass die Wahl der Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet beim Fehlen einer standardisierten Therapie patientenindividuell nach Maßgabe des Arztes erfolgen sollte.

Eine Ableitung des Zusatznutzens gegenüber den formal zugelassenen Arzneimitteln erscheint jedoch nicht sinnvoll, wenn diese nicht auch regelhaft therapeutisch zum Einsatz kommen. Eine darauf basierende Nutzenbewertung hätte kaum einen Einfluss auf den medizinischen Erkenntnisgewinn, da sich keine Konsequenz für den klinischen Therapiealltag ableiten ließe.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist eine Platin-basierte Re-Therapie für die meisten Patienten nicht mehr angezeigt. Daher spielen in der klinischen Praxis sowohl Cisplatin und Carboplatin als auch die Wirkstoffe Cetuximab, Docetaxel und 5-FU in den Kombinationen mit Cis- oder Carboplatin eine untergeordnete Rolle. Bleomycin spielt in der aktuellen Versorgungsrealität keine Rolle mehr, es wird als veraltet angesehen. Gemäß aktueller Leitlinien und der klinischen Praxis kommen derzeit hauptsächlich MTX, Taxane und Cetuximab jeweils als Monotherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet zum Einsatz. Innerhalb dieser Therapieoptionen besitzt MTX eine besondere Bedeutung, insbesondere aufgrund seiner Zulassung als Monotherapie im Anwendungsgebiet.

In der für den Nutznachweis herangezogenen Zulassungsstudie CA209-141 hatten die Prüfarzte die Auswahlmöglichkeit aus den drei relevanten Therapieoptionen MTX, Docetaxel und Cetuximab und somit die Möglichkeit einer patientenindividuellen Therapieentscheidung.



### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Der medizinische Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zur Therapie nach Wahl des Arztes wurde in der Studie CA209-141 mit konsistenten Ergebnissen für patientenrelevante Endpunkte gemäß Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) nachgewiesen. Der Zusatznutzen wird für die Gesamtpopulation dieser Studie abgeleitet. Die Ergebnisse für die MTX-Teilpopulation sind ergänzend zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation dargestellt aufgrund der zulassungsbedingten besonderen Bedeutung von Methotrexat.

In Tabelle 1-A werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der ZVT Therapie nach Wahl des Arztes bzw. Methotrexat für die betrachteten Endpunkte dargestellt.

In der Gesamtschau ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen, basierend auf einem beträchtlichen Vorteil im Gesamtüberleben und in der Verträglichkeit und unterstützt von einem Vorteil bei der Morbidität und Lebensqualität für die auswertbaren Patienten. Dem konsistent über die Nutzenkategorien Mortalität und Verträglichkeit hinweg gezeigten Zusatznutzen steht in keinem der patientenrelevanten Endpunkte ein Nachteil oder größerer Schaden gegenüber.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-A: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Studie CA209-141

<b>Endpunkt RCT</b>	<b>Nivolumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes bzw. vs. Methotrexat<sup>(1)</sup></b> <b>Effektschätzer (95 %-KI)</b> <b>p-Wert</b>	<b>Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage</b>
<b>Verlängerung des Überlebens (Mortalität)</b>		
Gesamtüberleben Gesamtpopulation	HR = 0,707 (0,554; 0,901) p = 0,0048 Mediane Überlebenszeiten (Monate): 7,72 vs. 5,06 1-Jahres-Überlebensraten: 34,0 % vs. 19,7 %	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
MTX-Teilpopulation	HR = 0,625 (0,439; 0,889) p = 0,0082 Mediane Überlebenszeiten (Monate): 7,49 vs. 4,40 1-Jahres-Überlebensraten: 30,0 % vs. 13,4 %	
<b>Verbesserung des Gesundheitszustandes / Verkürzung der Krankheitsdauer (Morbidität)</b>		
<b>Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-H&amp;N-35</b>		
Gesamtpopulation <sup>(2)</sup> statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab bei 3 Skalen <sup>(3)</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerzen: HR = 0,26 (0,14; 0,49), p &lt; 0,001</li> <li>• Geruchs-/Geschmacksstörungen: HR = 0,37 (0,21; 0,67), p &lt; 0,001</li> <li>• Sozialkontakte: HR = 0,54 (0,29; 0,98), p = 0,043</li> </ul>	Zusatznutzen nicht nachgewiesen <sup>(4)</sup>	
<b>Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30</b>		
Gesamtpopulation <sup>(2)</sup> statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab bei 3 Skalen <sup>(3)</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fatigue: HR = 0,51 (0,31; 0,84), p = 0,009</li> <li>• Dyspnoe: HR = 0,49 (0,27; 0,88), p = 0,017</li> <li>• Schlaflosigkeit: HR = 0,52 (0,28; 0,97), p = 0,039</li> </ul>	Zusatznutzen nicht nachgewiesen <sup>(4)</sup>	
<b>Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS</b>		
Gesamtpopulation <sup>(2)</sup> kein statistisch signifikanter Unterschied		Zusatznutzen nicht nachgewiesen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt RCT	Nivolumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes bzw. vs. Methotrexat <sup>(1)</sup> Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
<b>Verbesserung der Lebensqualität</b>		
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30</i>		
Gesamtpopulation <sup>(2)</sup> statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab bei 5 Skalen <sup>(3)</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>gesundheitlicher Status insgesamt: HR = 0,41 (0,23; 0,71), p = 0,002</li> <li>physikalische Funktion: HR = 0,39 (0,22; 0,69), p = 0,001</li> <li>Rollenfunktion: HR = 0,53 (0,30; 0,92), p = 0,026</li> <li>kognitive Funktion: HR = 0,49 (0,28; 0,85), p = 0,012</li> <li>soziale Funktion: HR = 0,56 (0,32; 0,99), p = 0,044</li> </ul>	Zusatznutzen nicht nachgewiesen <sup>(4)</sup>	
<i>Generische Lebensqualität gemäß EQ-5D</i>		
Gesamtpopulation <sup>(2)</sup> kein statistisch signifikanter Unterschied		Zusatznutzen nicht nachgewiesen
<b>Verbesserung der Verträglichkeit</b>		
<i>Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung</i>		
Jegliches UE Gesamtpopulation	HR = 0,727 (0,576; 0,917) p = 0,0051	Zusatznutzen: Ausmaß gering; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
MTX-Teilpopulation	HR = 0,833 (0,585; 1,186) p = 0,3115	
UE Grad 3-4 <sup>(5)</sup> Gesamtpopulation	HR = 0,619 (0,470; 0,814) p = 0,0005	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
MTX-Teilpopulation	HR = 0,738 (0,478; 1,138) p = 0,1648	
Schwerwiegende UE (SUE) Gesamtpopulation	HR = 0,819 (0,601; 1,117) p = 0,2080	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
MTX-Teilpopulation	HR = 0,857 (0,519; 1,416) p = 0,5421	
Therapieabbruch wegen UE Gesamtpopulation	HR = 0,675 (0,385; 1,183) p = 0,1688	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
MTX-Teilpopulation	HR = 0,551 (0,227; 1,338) p = 0,1815	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt RCT	Nivolumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes bzw. vs. Methotrexat <sup>(1)</sup> Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
<p>EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; H&amp;N35 = 35-Item-Modul für Kopf-Hals-Tumoren; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MTX = Methotrexat; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = Visuelle Analogskala</p>		
<p>(1) Nivolumab vs. Methotrexat (MTX-Teilpopulation): besteht aus den Patienten, für die der Prüfarzt vor der Randomisierung Methotrexat als Therapie ausgewählt hat.</p> <p>(2) Zeit bis zur Verschlechterung bei den auswertbaren Patienten der Gesamtpopulation. Für die MTX-Teilpopulation sind die Ergebnisse für diese Endpunkte nicht interpretierbar, da die Anzahl der auswertbaren Patienten im Methotrexat-Arm <math>\leq 10</math> ist.</p> <p>(3) Für die anderen Skalen zeigte sich in dieser Analyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Armen.</p> <p>(4) Aufgrund des relativ geringen Anteils der auswertbaren Patienten wurde kein Zusatznutzen abgeleitet.</p> <p>(5) Hier wurde das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad berücksichtigt; Ausnahme bilden die Patienten, die als höchsten Schweregrad ein UE mit Grad 5 hatten. Lag zuvor für dieses UE ein Grad 3 oder 4 vor, so wurde dieser Patient als Patient mit UE mit Grad 3 oder 4 berücksichtigt. Lag zuvor oder zudem kein UE mit Grad 3 oder 4 vor, wurde dieser Patient als frei von UE mit Grad 3-4 klassifiziert.</p>		

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
G	SCCHN mit Progression während oder nach Platin (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation)	ja
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.</p>		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die in der Studie CA209-141 betrachteten Endpunkte sind alle valide und patientenrelevant, die Aussagekraft der Nachweise ist hoch. Für die Gesamtschau des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zur Therapie nach Wahl des Arztes sind folgende Ergebnisse maßgeblich:

▪ Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab beim Gesamtüberleben

Für die Gesamtpopulation zeigten sich nachfolgende Ergebnisse. Für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) zeigt die Studie CA209-141 einen signifikanten Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: Hazard Ratio (HR) Nivolumab vs. der Therapie nach Wahl des Arztes: 0,71 (95 %-KI: 0,55; 0,90),  $p = 0,0048$  (Hinweis). Damit wurde das Sterberisiko durch Nivolumab um 29 % gegenüber der Therapie nach Wahl des Arztes gesenkt. Die mediane Überlebenszeit betrug in der Nivolumab-Gruppe 7,72 Monate (95 %-KI: 5,68; 8,77) und war somit 2,66 Monate länger als für die Therapie nach Wahl des Arztes (5,06 Monate (95 %-KI: 4,04; 6,24)). Die 1-Jahres-Überlebensrate für Nivolumab war mit 34,0 % (95 %-KI: 28,0; 40,1) deutlich höher als für die Therapie nach Wahl des Arztes mit 19,7 % (95 %-KI: 13,0; 27,3).

Für die MTX-Teilpopulation zeigt sich im Vergleich von Nivolumab gegenüber Methotrexat alleine ein konsistentes Ergebnis.

▪ Zusatznutzen für die krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-H&N35 und EORTC QLQ-C30 sowie Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS nicht nachgewiesen

Für die Endpunkte Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-H&N35) zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome bei den auswertbaren Patienten der Gesamtpopulation bei den folgenden 3 Skalen ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: HR Nivolumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes:

- Schmerzen: 0,26 (95 %-KI: 0,14; 0,49),  $p < 0,001$
- Geruchs-/Geschmacksstörungen: 0,37 (95 %-KI: 0,21; 0,67),  $p < 0,001$
- Sozialkontakte: 0,54 (95 %-KI: 0,29; 0,98),  $p = 0,043$

Für die Endpunkte Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30) zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome bei den auswertbaren Patienten der Gesamtpopulation bei den folgenden 3 Skalen ein statistisch signifikanter

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: HR Nivolumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes:

- Fatigue: 0,51 (95 %-KI: 0,31; 0,84), p = 0,009
- Dyspnoe: 0,49 (95 %-KI: 0,27; 0,88), p = 0,017
- Schlaflosigkeit: 0,52 (95 %-KI: 0,28; 0,97), p = 0,039

Eine Gesamtaussage für diese Endpunkte ist aufgrund des relativ geringen Anteils der auswertbaren Patienten nur eingeschränkt möglich, so dass kein Zusatznutzen abgeleitet wurde. Denn bereits zum 1. Erhebungszeitpunkt nach Studienbeginn (Woche 9) waren nur etwa die Hälfte der randomisierten Patienten noch unter der Therapie, und somit fehlen viele Werte bedingt durch das Studiendesign. Aufgrund des großen Anteils zu ersetzender Werte wurde sowohl für die Gesamtpopulation als auch die MTX-Teilpopulation auf eine Imputation fehlender Werte nach Studienbeginn verzichtet.

Für die MTX-Teilpopulation sind die Ergebnisse für diese Endpunkte nicht interpretierbar, da die Anzahl der auswertbaren Patienten im Methotrexat-Arm  $\leq 10$  ist.

- Zusatznutzen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 sowie die generische Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert nicht nachgewiesen

Für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität bei den auswertbaren Patienten der Gesamtpopulation bei den folgenden 5 der 6 Skalen ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: HR Nivolumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes:

- gesundheitlicher Status insgesamt: 0,41 (95 %-KI: 0,23; 0,71), p = 0,002
- physikalische Funktion: 0,39 (95 %-KI: 0,22; 0,69), p = 0,001
- Rollenfunktion: 0,53 (95 %-KI: 0,30; 0,92), p = 0,026
- kognitive Funktion: 0,49 (95 %-KI: 0,28; 0,85), p = 0,012
- soziale Funktion: 0,56 (95 %-KI: 0,32; 0,99), p = 0,044

Eine Gesamtaussage für diese Endpunkte ist aufgrund des relativ geringen Anteils der auswertbaren Patienten (Erläuterung siehe Morbidität) nur eingeschränkt möglich, so dass kein Zusatznutzen abgeleitet wurde.

Für die MTX-Teilpopulation sind die Ergebnisse für diese Endpunkte nicht interpretierbar, da die Anzahl der auswertbaren Patienten im Methotrexat-Arm  $\leq 10$  ist.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

▪ Hinweis auf einen beträchtlichen (UE Grad 3-4) bzw. geringen (jegliches UE) Zusatznutzen von Nivolumab bei der Vermeidung von unerwünschten Ereignissen (UE)

Für die Gesamtpopulation zeigten sich nachfolgende Ergebnisse. Für die UE-Kategorien jegliches UE und UE Grad 3-4 zeigte sich eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE unter Nivolumab im Vergleich zur Therapie nach Wahl des Arztes (jegliche UE: HR Nivolumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes: 0,73 (95 %-KI: 0,58; 0,92),  $p = 0,0051$ ; UE Grad 3-4: HR: 0,62 (95 %-KI: 0,47; 0,81),  $p = 0,0005$ ). Das Risiko für das Auftreten eines UE bzw. eines UE Grad 3-4 wurde durch Nivolumab gegenüber der Therapie nach Wahl des Arztes um 27 % bzw. 38 % gesenkt. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE war für alle UE-Kategorien für Nivolumab länger als für die Therapie nach Wahl des Arztes: für UE Grad 3-4 fast doppelt so lang: Nivolumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes: 3,02 vs. 1,74 Monate.

Die ergänzend dargestellten Ergebnisse für die MTX-Teilpopulation sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation.

Nivolumab ist in den Nutzenkategorien Mortalität und Verträglichkeit der Therapie nach Wahl des Arztes deutlich überlegen. Dies bedeutet einen beträchtlichen klinisch relevanten Nutzen, da es sich um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens handelt. Unter keiner anderen Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde eine solche Verbesserung der medianen Überlebenszeit wie unter Nivolumab erreicht. Zudem wurde in keinem der patientenrelevanten Endpunkte ein Nachteil oder größerer Schaden von Nivolumab gegenüber der Therapie nach Wahl des Arztes nachgewiesen.

In der Gesamtschau ergibt sich für Nivolumab gegenüber der Therapie nach Wahl des Arztes ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Die Zielpopulation von erwachsenen Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) entspricht klinisch erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem SCCHN mit Progression während oder nach Platin, da Progression i.d.R. in Form eines Rezidivs oder als Metastasierung erfolgt. Die Patienten können dabei die Platin-basierte Vortherapie als Erstlinientherapie für das rezidivierte oder metastasierte Stadium im Rahmen der palliativen Chemotherapie oder als Therapie in frühen Krankheitsstadien im Rahmen einer (neo-)adjuvanten Chemotherapie oder einer Radiochemotherapie erhalten haben. Etwa 90 % dieser Patienten haben bereits eine Operation oder eine Radiotherapie hinter sich. Die Zielpopulation wird ausschließlich palliativ behandelt.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Für die Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin sind, wie vom G-BA bestätigt, kurative Therapieansätze wie die operative Entfernung oder eine definitive Radiotherapie des Tumors keine Option mehr. In der Konsequenz ist die Therapie dieser Patientenpopulation palliativ ausgerichtet, mit dem Ziel der Verlängerung der Überlebenszeit bei akzeptablen Nebenwirkungen und bei Erhalt oder Verbesserung der Lebensqualität und/oder Begrenzung oder Verringerung der Symptomlast. Für eine Zweitlinientherapie nach Platin-basierter Erstlinientherapie sind die Therapieoptionen limitiert und die Empfehlungen nicht eindeutig. In der Regel werden diese Patienten individuell therapiert, häufig kommt dabei eine Monotherapie mit MTX, Cetuximab oder Taxanen zum Einsatz. Unter diesen relevanten Therapieoptionen liegt die mediane Überlebenszeit bei Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem SCCHN und einer Platin-basierten Vortherapie zwischen fünf und sieben Monaten. Zugleich können diese Therapieoptionen eine große Belastung für den Patienten darstellen, die mit einer erheblichen therapiebedingten Einschränkung der Lebensqualität



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

einhergeht. Aufgrund der sehr ungünstigen Prognose für die betroffenen Patienten besteht ein hoher Bedarf insbesondere an lebensverlängernden Therapieoptionen bei akzeptablen Nebenwirkungen und bei Erhalt oder Verbesserung der Lebensqualität und/oder Begrenzung oder Verringerung der Symptomlast.

Mit Nivolumab steht nun erstmals eine Therapieoption für die Patienten zur Verfügung, die eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens bei zugleich signifikant reduzierten unerwünschten Ereignissen vom Grad 3-4 im Vergleich zur Therapie nach Maßgabe des Arztes ermöglicht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
G	SCCHN mit Progression während oder nach Platin (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation)	964 – 6.852
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
G	SCCHN mit Progression während oder nach Platin (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation)	Erwachsene Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin	Beträchtlich	964 – 6.852
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>(1)</sup>	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
G	SCCHN mit Progression während oder nach Platin (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation)	79.767,79  (77.921,79 + 1.846,00)	76.896.146,48 – 546.568.875,15

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

GKV = Gesetzliche Krankenversicherung

(1) Werte in Klammern: Kosten des Arzneimittels + Zuschlag für die Zubereitung der Infusionslösung; jeweils pro Patient und Jahr

b: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1 (siehe auch Tabelle 1-9), sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 (siehe auch Tabelle 1-10) dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

*Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.*

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
76.896.146,48 – 546.568.875,15

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>(1)</sup>	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
G	SCCHN mit Progression während oder nach Platin (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation)	Erwachsene Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin	79.767,79  (77.921,79 + 1.846,00)	76.896.146,48 – 546.568.875,15

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

GKV = Gesetzliche Krankenversicherung

(1) Werte in Klammern: Kosten des Arzneimittels + Zuschlag für die Zubereitung der Infusionslösung; jeweils pro Patient und Jahr

b: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1 (siehe auch Tabelle 1-9), sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 (siehe auch Tabelle 1-10) dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
76.896.146,48 – 546.568.875,15

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>(1)</sup>	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Monotherapien					
G	SCCHN mit Progression während oder nach Platin (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation)	Cisplatin	Erwachsene Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin	12.618,84 – 12.957,88  (7.424,56+ 4.212,00 + 982,28 bis 1.321,32)	12.164.561,76 – 88.787.393,76
G	SCCHN mit Progression während oder nach Platin (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation)	Carboplatin	Erwachsene Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin	4.758,00 – 6.177,99  (3.705,00 bis 5.124,99 + 1.053,00)	4.586.712,00 – 42.331.587,48
G	SCCHN mit Progression während oder nach Platin (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation)	Bleomycin	Erwachsene Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin	2.694,50 – 22.626,74  (1.436,99 bis 12.214,16 + 1.134,00 bis 9.639,00 + 123,51 bis 773,58)	2.597.496,07 – 155.038.422,48
G	SCCHN mit Progression während oder nach Platin (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation)	MTX	Erwachsene Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin	5.970,22 – 6.541,81  (1.758,22 bis 2.329,81 + 4.212,00)	5.755.295,94 – 44.824.468,42

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>(1)</sup>	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Kombinationstherapien					
G	SCCHN mit Progression während oder nach Platin (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation)	Cetuximab + Cisplatin + 5-FU	Erwachsene Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin	79.612,30 – 79.653,33  Cetuximab: 74.877,28 – 74.879,19  (71.178,90 + 3.692,00 + 6,38 bis 8,29)  Cisplatin: 1.456,02 – 1.495,14  (856,68 + 486,00 + 113,34 bis 152,46  5-FU: 3.279,00  (849,00 + 2.430,00)	76.746.257,20 – 545.784.617,16
G	SCCHN mit Progression während oder nach Platin (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation)	Cetuximab + Carboplatin + 5-FU	Erwachsene Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin	81.691,48 – 83.113,38  Cetuximab: 74.877,28 – 74.879,19  (71.178,90 + 3.692,00 + 6,38 bis 8,29)  Carboplatin: 4.191,00 – 5.610,99  (3.705,00 bis 5.124,99+ 486,00)  5-FU: 2.623,20  (679,20+ 1.944,00)	78.750.586,72 – 569.492.879,76

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>(1)</sup>	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
G	SCCHN mit Progression während oder nach Platin (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation)	Docetaxel + Cisplatin + 5-FU als Induktionschemotherapie, gefolgt von Chemoradiotherapie	Erwachsene Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin	5.942,88 – 5.962,44  Cisplatin: 728,01 – 747,57  (428,34 + 243,00 + 56,67 bis 76,23)  Docetaxel: 3.903,27  (3.660,27 + 243,00)  5-FU: 1.311,60 (339,60 + 972,00)	5.728.936,32 – 40.854.638,88
G	SCCHN mit Progression während oder nach Platin (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation)	Docetaxel + Cisplatin + 5-FU als Induktionschemotherapie, gefolgt von Radiotherapie	Erwachsene Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin	8.245,24 – 8.271,32  Cisplatin: 854,88 – 880,96  (455,32 + 324,00 + 75,56 bis 101,64)  Docetaxel: 5.204,36 (4.880,36 + 324,00)  5-FU: 2.186,00 (566,00 + 1.620,00)	7.948.411,36 – 56.675.084,64

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahresthera- piekosten pro Patient in Euro <sup>(1)</sup>	Jahresthera- piekosten GKV insgesamt in Euro <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
G	SCCHN mit Progression während oder nach Platin (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation)	Bleomycin+ 5-FU	Erwachsene Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin	10.126,90 – 31.917,24  Bleomycin: 2.694,50 – 22.626,74  (1.436,99 bis 12.214,16 + 1.134,00 bis 9.639,00 + 123,51 bis 773,58)  5-FU: 7.432,40 – 9.290,50  (1.924,40 bis 2.405,50 + 5.508,00 bis 6.885,00)	9.762.329,67 – 218.696.928,48
G	SCCHN mit Progression während oder nach Platin (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation)	Bleomycin + Cisplatin	Erwachsene Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin	6.819,89 – 26.862,97  Bleomycin: 2.694,50 – 22.626,74 (1.436,99 bis 12.214,16 + 1.134,00 bis 9.639,00 + 123,51 bis 773,58)  Cisplatin: 4.125,39 – 4.236,23  (2.427,26+ 1.377,00 + 321,13 bis 431,97)	6.574.372,03 – 184.065.070,44



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>(1)</sup>	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
G	SCCHN mit Progression während oder nach Platin (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation)	Bleomycin + Carboplatin	Erwachsene Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin	7.452,50 – 28.804,73  Bleomycin: 2.694,50 – 22.626,74  (1.436,99 bis 12.214,16 + 1.134,00 bis 9.639,00 + 123,51 bis 773,58)  Carboplatin: 4.758,00 – 6.177,99  (3.705,00 bis 5.124,99+ 1.053,00)	7.184.208,07 – 197.370.009,96
G	SCCHN mit Progression während oder nach Platin (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation)	Bleomycin + Cisplatin + 5-FU	Erwachsene Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin	16.110,39 – 36.153,47  Bleomycin: 2.694,50 – 22.626,74  (1.436,99 bis 12.214,16 + 1.134,00 bis 9.639,00 + 123,51 bis 773,58)  Cisplatin: 4.125,39 – 4.236,23  (2.427,26+ 1.377,00 321,13 bis 431,97)  5-FU: 9.290,50  (2.405,50 + 6.885,00)	15.530.414,03 – 247.723.576,44

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>(1)</sup>	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
G	SCCHN mit Progression während oder nach Platin (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation)	Bleomycin + Carboplatin + 5-FU	Erwachsene Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin	14.884,90 – 36.237,13  Bleomycin: 2.694,50 – 22.626,74  (1.436,99 bis 12.214,16 + 1.134,00 bis 9.639,00 + 123,51 bis 773,58)  Carboplatin: 4.758,00 – 6.177,99  (3.705,00 bis 5.124,99+ 1.053,00)  5-FU: 7.432,40  (1.924,40 + 5.508,00)	14.349.041,67 – 248.296.814,76
G	SCCHN mit Progression während oder nach Platin (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation)	5-FU + Cisplatin	Erwachsene Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin	13.415,89 – 13.526,73  Cisplatin: 4.125,39 – 4.236,23  (2.427,26+ 1.377,00 + 321,13 bis 431,97)  5-FU: 9.290,50  (2.405,50 + 6.885,00)	12.932.917,96 – 92.685.153,96

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>(1)</sup>	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
G	SCCHN mit Progression während oder nach Platin (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation)	5-FU + Carboplatin	Erwachsene Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin	12.190,40 – 13.610,39  Carboplatin: 4.758,00 – 6.177,99  (3.705,00 bis 5.124,99+ 1.053,00)  5-FU: 7.432,40  (1.924,40 + 5.508,00)	11.751.545,60 – 93.258.392,28
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Nicht zugelassene, aber in der klinischen Praxis relevante Monotherapien</i>					
G	SCCHN mit Progression während oder nach Platin (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation)	Cetuximab	Erwachsene Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin	74.877,28 – 74.879,19  (71.178,90 + 3.692,00 + 6,38 bis 8,29)	72.181.697,92 – 513.072.209,88
G	SCCHN mit Progression während oder nach Platin (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation)	Docetaxel	Erwachsene Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin	36.789,48  (32.577,48 + 4.212,00)	35.465.058,72 – 252.081.516,96
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; 5-FU = 5-Fluorouracil; MTX = Methotrexat</p> <p>(1) Werte in Klammern: Kosten des Arzneimittels + Zuschlag für die Zubereitung der Infusionslösung + Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen; jeweils pro Patient und Jahr</p> <p>b: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1 (siehe auch Tabelle 1-9), sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 (siehe auch Tabelle 1-10) dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p>					

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

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

Die Behandlung mit Nivolumab muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Die Zubereitung der Infusion sollte durch geschultes Personal und unter Einhaltung besonderer Anforderungen an die Infrastruktur (insbesondere die aseptische Durchführung) erfolgen.

Nivolumab ist im Kühlschrank (2° C bis 8° C) zu lagern, nicht einzufrieren sowie in der Originalpackung aufzubewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel nach Anbruch der Durchstechflasche sofort verwendet werden, eine chemische und physikalische Stabilität von 24 Stunden nach Anbruch wurde bei Lagertemperaturen von 2° C bis 8° C nachgewiesen.

Nivolumab darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden und nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden.

Patienten müssen während der Behandlung mit Nivolumab auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet werden. In der Fachinformation sind spezifische Richtlinien zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen empfohlen, ebenso sind Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender immunvermittelter Nebenwirkungen beschrieben.

Zudem sollten Ärzte das verzögerte Einsetzen der Wirkung von Nivolumab berücksichtigen, bevor sie eine Behandlung bei Patienten mit schlechteren prognostischen Merkmalen und/oder aggressivem Krankheitsverlauf beginnen.

Für Kinder und Jugendliche, ältere Menschen, Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, Patienten mit einem anfänglichen Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status  $\geq 2$ , unbehandelten Hirnmetastasen, aktiver Autoimmunerkrankung, Erkrankungen, die eine systemische immunsuppressive Therapie

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

erfordern, Karzinomen mit primärer Lokalisation im Nasopharynx oder in der Speicheldrüse, Patienten mit kontrollierter Natriumdiät sowie Frauen in der Schwangerschaft oder Stillzeit fasst die Fachinformation besondere (Warn-)Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung zusammen.

Die Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz von Nivolumab sind in der Anlage II der Summary of Product Characteristics (SmPC) hinterlegt. BMS setzt zusätzliche Kommunikationsmaterialien zur Risikominimierung entsprechend den Anforderungen der Zulassungsbehörde ein.

- Die Informationsbroschüre für den Arzt beinhaltet Angaben darüber, wie Gesundheitsrisiken durch geeignetes Monitoring und konsequente Behandlung minimiert werden können. Weiterhin enthält sie eine Anleitung zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen.
- Die Patientenkarte: Die Karte erinnert den Patienten an wichtige Symptome, die sofort dem Arzt oder Pflegepersonal mitgeteilt werden müssen. Die Karte bietet die Möglichkeit, die Kontaktdaten des behandelnden Arztes einzutragen und enthält einen Hinweis für andere Ärzte, dass der Patient mit Nivolumab behandelt wird.