

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

*Nivolumab (Opdivo®)*

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGaA

## **Modul 3 G**

*Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs mit  
einer Progression während oder nach einer Platin-  
basierten Therapie bei Erwachsenen*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Tabellenverzeichnis eigener Tabellen</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>9</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	20
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	21
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	25
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	25
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	32
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	36
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	41
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	52
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	52
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	54
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	60
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	60
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	83
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	91
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	99
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	106
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	112
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	117
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	118
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	123
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	123
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	137
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels .....	137
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	140
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	145
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	145
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	146

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	42
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	52
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	61
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	80
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	83
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	92
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	100
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	103
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	105
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	107

**Tabellenverzeichnis eigener Tabellen**

Tabelle 3-A: TNM-Klassifikation der Kopf-Hals-Tumoren .....	29
Tabelle 3-B: Union for International Cancer Control (UICC)-Stadieneinteilung der Kopf-Hals-Tumoren (Mundhöhle, Lippe, Pharynx und Larynx) .....	31
Tabelle 3-C: Epidemiologische Maßzahlen für Kopf-Hals-Tumoren in den Jahren 2008 bis 2012 .....	37
Tabelle 3-D: Prognose der Inzidenz und Prävalenz von Kopf-Hals-Tumoren für die Jahre 2016 bis 2022 .....	41
Tabelle 3-E: Anteil von Patienten mit Plattenepithelkarzinom an Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren .....	44
Tabelle 3-F: Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren und Rezidiv oder Fernmetastasierung .....	46
Tabelle 3-G: Anteil der Patienten mit Platin-Vortherapie an Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem SCCHN (Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs) .....	47
Tabelle 3-H: Anteil der Patienten mit Platin-basierter Erstlinientherapie für das rezidivierte oder metastasierte Stadium .....	48
Tabelle 3-I: Ableitung der Zielpopulation .....	51
Tabelle 3-J: Relevante empfohlene Maßnahmen zur Behandlung des lokoregionären Rezidivs basierend auf der S3-Leitlinie für das Mundhöhlenkarzinom.....	64
Tabelle 3-K: OPS-Codes für Behandlungsverfahren der Strahlentherapie und Salvage-Operation und zugehörige DRG in MDC03: Krankheiten und Störungen des Ohres, der Nase, des Mundes und des Halses.....	68
Tabelle 3-L: Kosten der Strahlentherapie und Salvage-Operation im Rahmen der Behandlung des lokoregionären Rezidivs .....	73
Tabelle 3-M: Potentielle, zugelassene Therapieoptionen für das rezidivierte oder metastasierte SCCHN mit Progression während oder nach Platin.....	75
Tabelle 3-N: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Sonstige GKV-Leistungen .....	96
Tabelle 3-O: Übersicht zu den Therapieabbrüchen unter Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet .....	114
Tabelle 3-P: DRG bei Neubildungen im Kopf-Hals-Bereich .....	115
Tabelle 3-Q: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten .....	142

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Delphi-Befragung zur gegenwärtigen medikamentösen Zweitlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem oder rezidiviertem SCCHN nach vorangegangener Platin-basierter Chemotherapie .....	16
Abbildung 2: Altersstandardisierte Erkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für Kopf-Hals-Tumoren (ICD-10 C00-C14 und C30-C32) in Deutschland.....	38
Abbildung 3: Neuerkrankungsraten (je 100.000) im Jahr 2012 nach Geschlecht und Altersgruppe für Kopf-Hals-Tumoren (ICD-10 C00-C14 und C30-C32) in Deutschland .....	39
Abbildung 4: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation.....	43

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
3D-CRT	3D-Hochvoltstrahlentherapie
5-FU	5-Fluorouracil
ApU	Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmer
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BAHNO	British Association of Head & Neck Oncologists
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CC	Komplikationen oder Komorbiditäten
cHL	Klassisches Hodgkin-Lymphom (Classical Hodgkin Lymphoma)
CT	Computertomographie
DDD	Definierte Tagesdosis (Defined Daily Dose)
Destatis	Statistisches Bundesamt
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.
DGMKG	Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
DRG	Diagnosebezogene Fallgruppen (Diagnosis Related Groups)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EHNS	European Head & Neck Society
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESTRO	European Society for Radiotherapy & Oncology
EU	Europäische Union
FDG-PET	2-[18F]Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose-Positronen-Emissions-Tomographie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HNO	Hals-Nasen-Ohren
HPV	Humane Papillomviren

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
HSCT	Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (Hematopoietic Stem Cell Transplantation)
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
MeV	Megaelektronenvolt
MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
NaCl	Natriumchlorid
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NUB	Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OR	Odds Ratio
PD-1	Programmed Cell Death Protein-1
PD-L1	Programmed Death Ligand-1
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
SCCHN	Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck)
SEOM	Spanische Gesellschaft für Medizinische Onkologie
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
TNM	T = Tumor, N = Nodes (Lymphknoten), M = Metastasen - Klassifikation

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
UICC	Union for International Cancer Control
VerfO	Verfahrensordnung
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für Nivolumab (Opdivo®) als Monotherapie zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs (Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, SCCHN) bei Erwachsenen mit einer Progression während oder nach einer Platin-basierten Therapie (nachfolgend: mit Progression während oder nach Platin) (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) ist:

- „Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes (Chemotherapie, Strahlentherapie und/oder Operation; bei medikamentöser Therapie unter Beachtung der jeweiligen Zulassung)“ (1).

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Auf Grundlage des Beratungsantrags 2016-B-175 fand am 08.02.2017 das relevante Beratungsgespräch mit dem G-BA statt. Zu dem Zeitpunkt lautete das geplante Anwendungsgebiet erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem SCCHN mit Progression während oder nach Platin (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Für dieses Anwendungsgebiet bestimmte der G-BA folgende ZVT:

„Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes (Chemotherapie, Strahlentherapie und/oder Operation; bei medikamentöser Therapie unter Beachtung der jeweiligen Zulassung)“ (1).

Diese ZVT wurde vom G-BA in nachfolgender Kommunikation für das finale Anwendungsgebiet (erwachsene Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation)) bestätigt.

„Bezogen auf die Studie CA209-141 stellt die Geschäftsstelle fest, dass die Zulassung sowie die Dosierungsangaben der Fachinformationen der eingesetzten Wirkstoffe zu berücksichtigen und Abweichungen gesondert zu begründen sind“ (1). Begründet können somit gemäß G-BA auch nicht zugelassene Arzneimittel ein Teil der ZVT sein.

Der Einsatz von Chemotherapie, Strahlentherapie und/oder Operation kommt unter ausschließlich palliativen Gesichtspunkten in Betracht (1).

Der G-BA führte als Begründung zur festgelegten ZVT aus, dass sich auf Basis der verfügbaren Leitlinien keine Standardtherapie für die Behandlung von Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin ableiten lasse. Die weitere Behandlung dieser Patienten erfolge palliativ und abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der vorangegangenen Chemotherapie, Begleiterkrankungen und dem Therapiewunsch des Patienten. Daher komme als ZVT für das vorliegende Anwendungsgebiet nur eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes in Frage.

Die zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs zugelassenen Arzneimittel für die Zweitlinienbehandlung des SCCHN sind: Cetuximab, Methotrexat (MTX), Cisplatin, Carboplatin, Docetaxel, 5-Fluorouracil (5-FU) und Bleomycin (1).

Bristol-Myers Squibb (BMS) stimmt dem G-BA dahingehend zu, dass die Wahl der Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet beim Fehlen einer standardisierten Therapie für das SCCHN mit Progression während oder nach Platin patientenindividuell nach Maßgabe des Arztes erfolgen sollte.

Die Zielpopulation umfasst gemäß Zulassung von Nivolumab erwachsene Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Diese Patienten werden ausschließlich palliativ behandelt (siehe oben). Progression erfolgt i.d.R. in Form eines Rezidivs oder als Metastasierung (siehe Ergebnisse des Tumorregisters München in Abschnitt 3.2.4). Die Zielpopulation entspricht somit klinisch erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem SCCHN mit Progression während oder nach Platin. Dieses wird auch durch den Zusatz „siehe Abschnitt 5.1“ [der Fachinformation] im Zulassungstext untermauert. Dabei wird auf die zulassungsrelevante Studie CA209-141 verwiesen. In diese Studie wurden erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem SCCHN mit Progression während oder nach Platin eingeschlossen. Zudem wurde Nivolumab in den USA zur Behandlung von Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem SCCHN mit Progression während oder nach Platin basierend auf dieser Studie zugelassen. Aus diesen Gründen wird nachfolgend stets auf die Population von Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem SCCHN mit Progression während oder nach Platin Bezug genommen.

Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem SCCHN und einer Platin-basierten Vortherapie haben eine mediane Überlebenszeit zwischen 5 und 7 Monaten (2-6). Die palliative Chemotherapie als Standardtherapie für das rezidivierte oder metastasierte SCCHN ist seit vielen Jahren von klinischen Experten akzeptiert und wird auch für die meisten Patienten in der klinischen Praxis eingesetzt (7-10). Als Erstlinientherapie bei Platin-geeigneten Patienten wird eine palliative Platin-basierte Chemotherapie in Kombination mit Cetuximab empfohlen, sofern die Patienten in gutem Allgemeinzustand sind und Platin erhalten können (8, 11). Für eine Zweitlinientherapie nach Platin-basierter Erstlinientherapie sind die Therapieoptionen limitiert und die Empfehlungen für diese nicht eindeutig. Für Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem SCCHN mit Progression während oder nach Platin besteht somit ein hoher Bedarf insbesondere an lebensverlängernden Therapieoptionen.

Nivolumab stellt derzeit die einzige in Deutschland verfügbare Therapieoption dar, die explizit für diese Patientengruppe (SCCHN mit Progression während oder nach Platin) zugelassen wurde. Bei der Ableitung des Zusatznutzens von Nivolumab im vorliegenden Indikationsgebiet ist auch die Berücksichtigung der Versorgungsrealität dieser Patientenpopulation relevant. Eine Ableitung des Zusatznutzens gegenüber den formal zugelassenen Arzneimitteln erscheint nicht sinnvoll, wenn diese nicht regelmäßig therapeutisch zum Einsatz kommen. Eine darauf basierende Nutzenbewertung hätte kaum einen Einfluss auf den medizinischen Erkenntnisgewinn, da sich keine Konsequenz für den klinischen Therapiealltag und dementsprechend die Behandlung der Patienten ableiten ließe.

Um eine Übersicht über die verfügbaren Therapieoptionen für Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin zu geben, werden die vom G-BA angeführten Therapien für die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes im vorliegenden Indikationsgebiet näher dargestellt und auf Relevanz im Versorgungsalltag überprüft. Die Ergebnisse werden nachfolgend vorgestellt.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Im Wesentlichen folgt BMS der vom G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet von Nivolumab festgelegten ZVT: patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes.

Nivolumab ist derzeit die einzige explizit zugelassene Behandlungsoption für Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin. Für diese Patientenpopulation gibt es derzeit keine eindeutige Standardtherapie. Nachfolgend werden die derzeitigen Therapieoptionen für diese Patientenpopulation dargestellt.

Nicht-medikamentöse Verfahren sind von geringer Bedeutung als ZVT für Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet: Aus nationalen und internationalen Leitlinien konnte keine nicht-medikamentöse Vergleichstherapie identifiziert werden, die regelhaft beim rezidierten oder metastasierten SCCHN mit Progression während oder nach Platin palliativ eingesetzt wird (8, 11). Die chirurgische Tumorexzision gefolgt von Radio(chemo)therapie oder die primäre Radiochemotherapie ist als Standardtherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren anzusehen und weist einen kurativen Ansatz auf (8, 11-13). Etwa 90 % der Patienten im rezidierten oder metastasierten Stadium haben bereits chirurgische und/oder strahlentherapeutische Maßnahmen hinter sich (14). Dennoch können im Einzelfall sowohl palliative chirurgische als auch palliative strahlentherapeutische Therapieansätze, jedoch unter Berücksichtigung einer limitierten Gesamtstrahlendosis, sinnvoll sein. Für die überwiegende

Mehrzahl der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt jedoch die palliative Chemotherapie zum Einsatz.

Grundsätzlich sind im Anwendungsgebiet die folgenden Wirkstoffe zugelassen:

- Cetuximab: Zugelassen in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie bei „rezidivierendem und/oder metastasierendem“ SCCHN und in Kombination mit einer Strahlentherapie für das lokal fortgeschrittene SCCHN (15)
- Cisplatin: Als Mono- oder Kombinationstherapie bei Lokalrezidiven oder Metastasierung von SCCHN (16).
- Carboplatin: Bei SCCHN (17)
- MTX: Zur palliativen Monotherapie im metastasierten Stadium oder bei Rezidiven von Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich (18).
- 5-FU: Bei der Behandlung von lokal rezidiviertem oder metastasiertem SCCHN, vorzugsweise in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin (19)
- Bleomycin: Bei SCCHN, fast immer in Kombination mit anderen Zytostatika (20).
- Docetaxel: Zugelassen in Kombination mit Cisplatin und 5-FU für die Induktionstherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem SCCHN (21)

Cetuximab ist in Kombination mit Strahlentherapie für das lokal fortgeschrittene SCCHN zugelassen. Die zu Grunde liegende Evidenz bezieht sich auf den kurativen Einsatz dieser Kombination (22). In der Palliativversorgung macht diese Kombination klinisch keinen Sinn und wird daher im Folgenden nicht weiter betrachtet.

Zur Aufarbeitung des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse zu den in der Versorgungsrealität relevanten Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden folgende nationalen und internationalen Leitlinien gesichtet.

- Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG). Mundhöhlenkarzinom Leitlinie (Langversion, Version 2.0, 2012). Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) Register Nummer 007-100OL) Version 2.0, 2012 (Gültigkeit der Leitlinie nach Überprüfung bis Nov 2017 verlängert) (11).
- European Society for Medical Oncology (ESMO): Squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2010) (8).

- National Comprehensive Care Network (NCCN): Clinical Practice Guidelines in Oncology - Head and Neck Cancers (Version 2.2016) (23)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE):
  - Cancer of the upper aerodigestive tract: assessment and management in people aged 16 and over (2016) (24).
  - Technology appraisal guidance 172: Cetuximab for the treatment of recurrent and/or metastatic squamous cell cancer of the head and neck (2009) (25).
- British Association of Head & Neck Oncologists (BAHNO): Head and Neck Cancer: Multidisciplinary Management Guidelines 4th edition, 2011 (26)
- Head and Neck Cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines (March 2016) (27)
- Spanische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (SEOM): Clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2010) (28).
- Australian government/Cancer Australia: South Australian Head and Neck Cancer Pathway – Optimizing outcomes for all South Australians diagnosed with Head and Neck cancer (2013) (29).
- Cancer Care Ontario: Evidence-based Series 5-12 Version 3: Section 1. Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Targeted Therapy in Stage III and IV Head and Neck Cancer: Guideline Recommendations (2015) (30)

Die aktuelle nationale S3-Leitlinie aus dem Jahr 2012 bezieht sich lediglich auf Mundhöhlenkarzinome und die Empfehlungen gelten daher streng genommen nicht für die übrigen Kopf-Hals-Tumoren (hier relevant sind insbesondere Larynx- und Pharynxkarzinome) (11). Für alle übrigen Leitlinien gilt keine entsprechende Einschränkung.

Zusammenfassend ist das rezidierte oder metastasierte SCCHN als unheilbar anzusehen und die Patienten werden palliativ versorgt. Als Erstlinientherapie für rezidierte oder metastasierte Tumore wird meist die Anwendung von Platin und 5-FU in Kombination mit Cetuximab (EXTREME-Regime) empfohlen (8, 11, 24, 28, 30). Kommt eine Polychemotherapie nicht in Frage, so wird die wöchentliche Gabe von MTX empfohlen (Empfehlungsgrad 1A) bzw. auf das günstige Toxizitätsprofil von Cetuximab als Monotherapie vs. MTX hingewiesen (8). Eine klare Empfehlung für eine Monotherapie mit MTX gibt auch die schottische Leitlinie aus dem Jahr 2006, die allerdings nicht mehr aktualisiert wurde (31).

Die Therapieoptionen sind für Patienten mit rezidiertem oder metastasiertem SCCHN mit Progression während oder nach Platin limitiert. Viele der gesichteten Leitlinien geben keine explizite Therapieempfehlung für Patienten mit Tumoren mit Progression während oder nach Platin. Eine Ausnahme bilden hier die spanische Leitlinie (siehe nachfolgender Absatz) und die

kanadische Leitlinie, welche bei einer Platinunverträglichkeit oder bei platinrefraktären Tumoren die Anwendung des in Deutschland nicht zugelassenen und nicht verfügbaren EGFR-Inhibitors Zalutumumab empfiehlt (30).

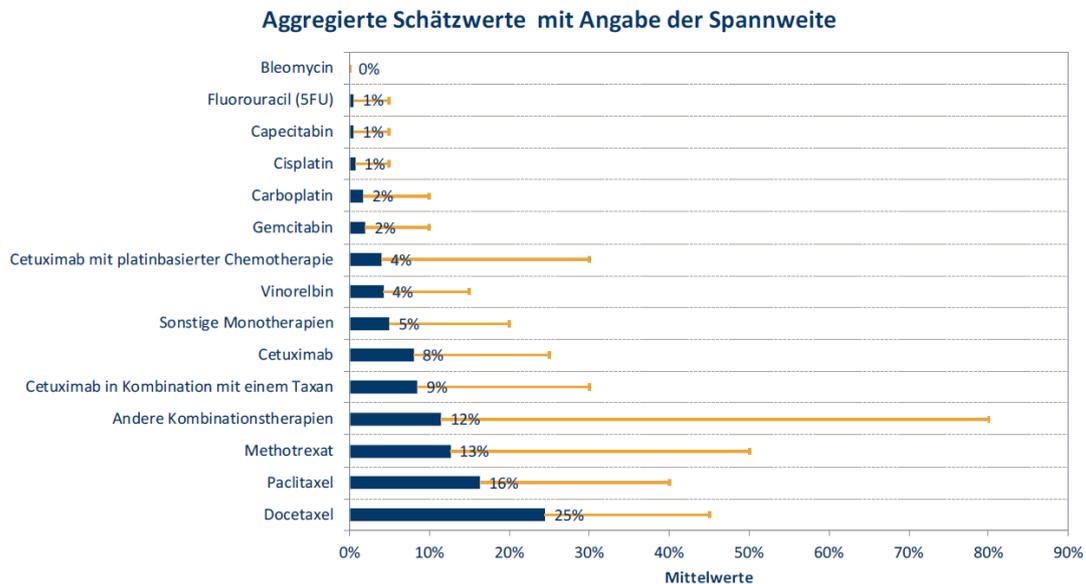


Abbildung 1: Delphi-Befragung zur gegenwärtigen medikamentösen Zweitlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem oder rezidiviertem SCCHN nach vorangegangener Platinbasierter Chemotherapie

Quelle: (32)

Für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ist eine Platin-basierte Re-Therapie nur in wenigen Fällen als relevante Therapieoption in der klinischen Praxis anzusehen.

- Erstens ist der Großteil der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet platinrefraktär und damit für eine Platin-basierte Re-Therapie nicht geeignet. Darauf wird durch den Verweis auf die relevante Zulassungsstudie CA209-141 mit dem Zusatz „siehe Abschnitt 5.1“ im Zulassungstext hingewiesen. In diese Studie wurden ausschließlich platinrefraktäre Patienten eingeschlossen. Platinrefraktärität war dabei, vergleichbar zu anderen Studien (6), definiert als Progress oder Rezidiv während einer Platintherapie oder innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Platindosis (33). Dieses bestätigt auch der G-BA im Beratungsgespräch: „Für die Teilnehmer der Zulassungsstudie CA209-141 ist eine solche [Platin-basierte] Re-Therapie allerdings aufgrund der gewählten Einschlusskriterien eher nicht angezeigt: „The study included patients (18 years or older) who have experienced disease progression during or within 6 months of receiving platinum-based therapy regimen [...]“ (1). Zudem zeigt eine eigene exemplarische Berechnung zur Progression unter dem EXTREME-Regime, dem Standard in der Erstlinientherapie, dass etwa 90 % der Patienten nach Behandlung mit dem EXTREME-Regime als platinrefraktär anzusehen sind (Anteil der progredienten Patienten bis zum Monat 10,5 (bis zu 4,5 Monate Platin-basierte Therapie plus 6 Monate

nach der letzten Platingabe; 59,46 %) geteilt durch den Anteil der progredienten Patienten bis zum Monat 15 (letzter Zeitpunkt der Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS)-Grafik; 66,22 %; die Berechnung der Anteile ist in Abschnitt 3.2.4 erläutert)) (34).

- Zweitens kommt laut der spanischen Leitlinie eine Platin-basierte Re-Therapie bei diesen Patienten nicht in Frage (28).
- Drittens kann davon ausgegangen werden, dass eine erneute Gabe eines Platin-basierten Therapieregimes aufgrund seiner hohen Toxizität zurückhaltend erfolgt.
- Viertens wird dieses von einer Delphi-Befragung zur gegenwärtigen medikamentösen Zweitlinientherapie von Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem SCCHN nach vorangegangener Platin-basierter Chemotherapie untermauert. Es wurden 19 ausgewählte Experten auf dem Gebiet der Onkologie und Hals-Nasen-Ohren (HNO)-Heilkunde in einem zweistufigen Verfahren befragt. Die Rücklaufquote betrug 68 % in der ersten Befragung (13 von 19 kontaktierten Ärzten) und 77 % in der zweiten Befragung (10 von 13 Ärzten der ersten Befragung). Laut Expertenschätzung erhalten etwa 3 % der Patienten eine Monotherapie mit Cisplatin oder Carboplatin, 4 % der Patienten Cetuximab in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie und 12 % eine andere (nicht spezifizierte) Kombinationstherapie, die Platin-basiert sein kann oder auch nicht (Abbildung 1). Somit ergibt sich eine Spanne von 7-19 % der Patienten mit einer Platin-basierten Re-Therapie (32).

Daher spielen in der klinischen Praxis sowohl Cisplatin und Carboplatin als auch die Wirkstoffe Cetuximab und Docetaxel in den Kombinationen mit Cis- oder Carboplatin kaum eine Rolle für Patienten mit Progression während oder nach Platin. Dieses gilt auch für 5-FU. Zu 5-FU erläuterte der G-BA: „Laut Fachinformation wird empfohlen, 5-FU vorzugsweise in der Kombinationstherapie mit Cisplatin oder Carboplatin anzuwenden. Die Anwendung von 5-FU als Monotherapie ist zu begründen.“ (1). Auch eine 5-FU-Monotherapie ist in der klinischen Praxis nicht relevant (Anteil von 1 % laut Delphi-Befragung; siehe Abbildung 1).

Bleomycin ist zwar zur Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren zugelassen, wird aber in keiner der aktuellen Leitlinien empfohlen, sondern als veraltet beschrieben: In der nationalen S3-Leitlinie zum Mundhöhlenkarzinom wird Bleomycin nicht genannt. Die bereits veraltete BAHNO-Leitlinie aus dem Jahr 2011 verweist darauf, dass Bleomycin zwar in der Vergangenheit eines der am häufigsten eingesetzten Chemotherapeutika gewesen ist, mit der Einführung von Cisplatin in den 1980er Jahren jedoch an Bedeutung verloren hat (26). In der aktualisierten Fassung wird Bleomycin nicht mehr als Therapieoption erwähnt (27). Auch gemäß der aktuellen US-amerikanischen NCCN-Leitlinie stellt Bleomycin bei rezidiviertem oder metastasiertem SCCHN keine bedeutsame Behandlungsalternative mehr dar (23). Daher ist Bleomycin im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes nicht als bedeutsame Therapieoption anzusehen. Laut Delphi-Befragung wird Bleomycin als Therapieoption für 0 % der Patienten angegeben (siehe Abbildung 1).

Dagegen werden in den aktuellen Leitlinien die folgenden Wirkstoffe empfohlen und in der Versorgungsrealität eingesetzt:

- Cetuximab, das in Kombination mit Platin häufig in der Erstlinientherapie zum Einsatz kommt, ist in den USA auch als Monotherapie bei rezidiviertem oder metastasiertem SCCHN zugelassen und die Anwendung wird durch die NCCN-Leitlinie empfohlen (23). Auch die ESMO-Leitlinie weist darauf hin, dass die Monotherapie mit Cetuximab bei einem günstigen Toxizitätsprofil als therapeutische Alternative zu MTX anzusehen ist (8).
- Taxane (Paclitaxel und insbesondere Docetaxel) zeigten in verschiedenen kleineren Studien eine Wirksamkeit bei Platin-vortherafierten Patienten. Die Gesamtansprechraten für Docetaxel lagen zwischen 11 % und 13 % (2, 4). Die Anwendung einer Monotherapie mit Taxanen wie Docetaxel spielt in der Versorgungsrealität, trotz fehlender Zulassung in dieser Indikation und einem Mangel an vergleichenden Studien, eine nicht unerhebliche Rolle. Sowohl die aktuelle ESMO-Leitlinie als auch die englische BAHNO-Leitlinie benennen eine Taxan-Monotherapie als potentielle Therapieoption, allerdings mit dem Hinweis, dass diese noch nicht abschließend untersucht ist (8, 26).
- MTX ist ein als Monotherapie zugelassener, etablierter Wirkstoff bei der Behandlung von fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren und wird als historischer Standard angesehen. Mehrere Leitlinien empfehlen die Anwendung von MTX zur palliativen Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren (8, 11, 31). MTX ist weiterhin ein anerkannter und akzeptierter Komparator in Zulassungsstudien im Anwendungsgebiet (3, 5) und zeigte in der pivotalen LUX Head and Neck 1 Studie keine Unterlegenheit bezüglich des Gesamtüberlebens gegenüber Afatinib (3). In einer niederländischen Real-Life-Studie war MTX die häufigste Zweitlinientherapie von Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem SCCHN (14). Auch in der Zulassungsstudie für Nivolumab (CA209-141) wurde MTX unter den verfügbaren Therapiealternativen für knapp 50 % der Patienten ausgewählt (171 von 361 Patienten; davon erhielten 52 Patienten MTX und die restlichen 119 Patienten wurden in den Nivolumab-Arm randomisiert).

Die Bedeutung von Cetuximab und Taxanen als Monotherapie und MTX in der klinischen Praxis wird auch von der Delphi-Befragung untermauert. Diese bestätigt das Fehlen einer Standardtherapie in der Zweitlinienbehandlung von Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet. Jedoch zeichnet sich eine Präferenz für Monotherapien ab und innerhalb der Monotherapie insbesondere für Cetuximab (8 % an allen untersuchten Therapieoptionen), Taxane (Docetaxel 25 % und Paclitaxel 16 %) und MTX (13 %, siehe Abbildung 1). Da die Monotherapie mit Cetuximab oder Taxanen für Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin in Deutschland nicht zugelassen ist, zeigt sich innerhalb der zugelassenen Therapien eine deutliche Präferenz für MTX.

Zusammenfassende Bewertung der Therapieoptionen im Sinne einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes im vorliegenden Anwendungsgebiet:

Gemäß den Angaben der Leitlinien und Empfehlungen wird kein nicht-medikamentöses Therapieverfahren regelhaft therapeutisch angewendet.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind folgende Substanzen zugelassen: Cetuximab (als Kombinationstherapie mit Platin oder mit Strahlentherapie), Cisplatin, Carboplatin, Docetaxel (Induktionstherapie mit Platin), MTX, 5-FU (vorzugsweise in Kombinationstherapie mit Platin) und Bleomycin (meist in Kombination mit anderen Zytostatika). Den Einsatz von nicht-zugelassenen Arzneimitteln als ZVT im vorliegenden Anwendungsgebiet schließt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) nicht aus, jedoch soll für deren Einsatz eine eingehende Begründung erfolgen (1).

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. Cetuximab in Kombination mit Strahlentherapie findet Anwendung bei der kurativen Behandlung des lokal fortgeschrittenen SCCHN und wird nicht bei der Palliativversorgung der Patienten eingesetzt. 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 der in Frage kommenden Arzneimitteltherapien für die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes hat MTX eine besondere Bedeutung, insbesondere, da es im Gegensatz zu den Wirkstoffen Cetuximab und Docetaxel im Anwendungsgebiet als Monotherapie zugelassen ist. Es erfüllt daher alle Kriterien zur Festlegung der ZVT gemäß 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA (35) und kommt zudem auch in der Versorgungsrealität dieser Patientenpopulation häufig zum Einsatz (14, 32).

Folglich repräsentieren die Therapieoptionen Cetuximab, Docetaxel und MTX (jeweils als Monotherapie) die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes. Gegenüber diesen Therapieoptionen wird der Zusatznutzen von Nivolumab im Dossier anhand der randomisierten, kontrollierten Zulassungsstudie CA209-141 abgeleitet. In dieser randomisierten kontrollierten Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) hatten die Prüfarzte die Auswahlmöglichkeit aus diesen drei relevanten Therapieoptionen und zusätzlich die Möglichkeit einer Operation oder Strahlentherapie als rein palliative Maßnahmen nach bestimmten Maßgaben (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2.1) und somit die Möglichkeit einer patientenindividuellen Therapieentscheidung. Aufgrund der zulassungsbedingten besonderen Bedeutung von MTX wurde zusätzlich die MTX-Teilpopulation aus dieser RCT analysiert. Die zusätzliche Analyse der MTX-Teilpopulation hat auch der G-BA im Beratungsgespräch empfohlen (1).

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Grundlage der Bearbeitung von Abschnitt 3.1 waren die Ergebnisse des stattgefundenen relevanten 2. Beratungsgesprächs 2016-B-175, des stattgefundenen 1. Beratungsgesprächs 2016-B-065 (36) sowie die von BMS durchgeführte Recherche nach Leitlinien für die dafür erforderliche Beratungsanfrage. Dabei wurde eine Internet-basierte Handsuche unter Nutzung deutscher bzw. englischer Suchbegriffe durchgeführt. Folgende Quellen, Datenbanken und Leitlinienanbieter wurden dazu herangezogen:

- Google: Die Leitlinien-Recherche über google.de wurde am 10.02.2016 durchgeführt. Als Suchbegriffe wurden z.B. „guidelines head neck cancer“, „Leitlinie Kopf Hals Tumore“ und Varianten davon verwendet.
- Leitlinien-Datenbanken: Die Recherche wurde am 15.02.2016 und 16.02.2016 in folgenden Datenbanken durchgeführt:
  - AWMF - <http://www.awmf.org>
  - NICE – <http://www.nice.org.uk>

Die verwendeten Suchbegriffe wie z.B. „Karzinom Kopf-Hals“, „Kopf-Hals-Tumoren“. „Plattenepithel Karzinom Kopf-Hals“, „head neck cancer“, „squamous cell cancer head neck“, „SCCHN“, „Kopf-Hals“ bzw. die verwendeten Suchstrategien richteten sich nach den Eingabemöglichkeiten der unterschiedlichen Leitlinienanbieter.

- Medizinische Fachgesellschaften: Die Recherche wurde am 14.02.2016 auf den folgenden Internetseiten durchgeführt:
  - Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG) - <http://www.krebsgesellschaft.de>
  - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO) – <http://www.dgho.de/gesellschaft>
  - Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf-und Hals-Chirurgie <http://www.hno.org/de/>
  - DGMKG <http://www.mkg-chirurgie.de>
  - Deutsche Gesellschaft für onkologische Pharmazie (DGOP) – <http://www.dgop.org/>
  - Deutsche Gesellschaft für Onkologie (DGO) - <http://www.dgo-info.de/>

- Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) - <http://ado-homepage.de/>
- Tumorzentrum München - <http://www.tumorzentrum-muenchen.de/aerzte.html>
- ESMO – <http://www.esmo.org/>
- The European Association for Cancer Research (EACR) – <http://www.eacr.org/>
- European Dermatology Forum (EDF) - <http://www.euroderm.org/index.php/edf-guidelines>
- European Association of Dermato-Oncology (EADO) - <http://www.eado.org/>
- European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) - <http://www.eortc.org/>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) - <http://www.nccn.org/index.asp>

Die verwendeten Suchbegriffe (z.B. „Karzinom Kopf-Hals“, „Kopf-Hals-Tumoren“, „Plattenepithel Karzinom Kopf-Hals“, „head neck cancer“, „squamous cell cancer head neck“ bzw. „SCCHN“) richteten sich nach den Eingabemöglichkeiten der unterschiedlichen Internetseiten.

Von den identifizierten Leitlinien wurde jeweils die aktuelle Version (Stand: 03.01.2017) verwendet.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-175, Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA, Wirkstoff Nivolumab, Datum des Gespräches 08.02.2017; Niederschrift vom 02.03.2017. 2017.
2. Cho BC, Keum KC, Shin SJ, Choi HJ, Lee YJ, Kim SH, et al. Weekly docetaxel in patients with platinum-refractory metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2009;65(1):27-32.
3. Machiels JP, Haddad RI, Fayette J, Licitra LF, Tahara M, Vermorken JB, et al. Afatinib versus methotrexate as second-line treatment in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck progressing on or after

- platinum-based therapy (LUX-Head & Neck 1): an open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(5):583-94.
4. Numico G, Merlano M. Second-line treatment with docetaxel after failure of a platinum-based chemotherapy in squamous-cell head and neck cancer. *Annals of Oncology*. 2002;13(2):331-3.
  5. Stewart JS, Cohen EE, Licitra L, Van Herpen CM, Khorprasert C, Soulieres D, et al. Phase III study of gefitinib compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck [corrected]. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(11):1864-71.
  6. Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, Koralewski P, Diaz-Rubio E, Rolland F, et al. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(16):2171-7.
  7. Colevas AD. Systemic Therapy for Metastatic or Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Journal of National Comprehensive Cancer Network*. 2015;13(5):e37-48.
  8. Gregoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Felip E, Group E-E-EGW. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2010;21 Suppl 5:v184-6.
  9. Vermorken JB, Specenier P. Optimal treatment for recurrent/metastatic head and neck cancer. *Annals of Oncology*. 2010;21 Suppl 7:vii252-61.
  10. Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippman SM, Hong WK. Head and neck cancer. *The New England journal of medicine*. 1993;328(3):184-94.
  11. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. Mundhöhlenkarzinom "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms". Berlin. 2012. Available from: [http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx\\_sbdownloader/S3-Mundhoehlenkarzinom-OL-Langversion .pdf](http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/S3-Mundhoehlenkarzinom-OL-Langversion.pdf).
  12. Cohen EE, Lingen MW, Vokes EE. The expanding role of systemic therapy in head and neck cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(9):1743-52.
  13. Garden AS, Asper JA, Morrison WH, Schechter NR, Glisson BS, Kies MS, et al. Is concurrent chemoradiation the treatment of choice for all patients with Stage III or IV head and neck carcinoma? *Cancer*. 2004;100(6):1171-8.
  14. van der Linden N, Buter J, Pescott CP, Lalisang RI, de Boer JP, de Graeff A, et al. Treatments and costs for recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck in the Netherlands. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2016;273(2):455-64.
  15. Merck. Fachinformation Erbitux® 5 mg/ml Infusionslösung; Stand: Juni 2014. Darmstadt: Merck KGaA; 2014. Available from: <https://www.fachinfo.de>.

16. medac. Fachinformation Cisplatin 0,5 mg/ml Lösung medac; Stand: Januar 2014. Hamburg: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH; 2014. Available from: <https://www.fachinfo.de>.
17. onkovis. Fachinformation Carboplat onkovis 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Oktober 2016. Penzberg: onkovis GmbH; 2016. Available from: <https://www.fachinfo.de>.
18. medac. Fachinformation Methotrexat HC 1000 mg Lösung medac Methotrexat HC 5000 mg Lösung medac; Stand: Januar 2015. Hamburg: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH; 2015. Available from: <https://www.fachinfo.de>.
19. Accord. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Fluorouracil Accord 50 mg/ml Injektions-/ Infusionslösung; Stand: April 2016. Middlesex, UK: Accord Healthcare Limited; 2016. Available from: [http://accord-healthcare.de/fileadmin/user\\_upload/Produkte/fachinformationen/aktuell\\_20160622/FI\\_Fluorouracil\\_Accord\\_09.05.2016.pdf](http://accord-healthcare.de/fileadmin/user_upload/Produkte/fachinformationen/aktuell_20160622/FI_Fluorouracil_Accord_09.05.2016.pdf).
20. TEVA. Bleomycin-TEVA® 15.000 IE Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Stand: September 2010. Radebeul: TEVA GmbH; 2010. Available from: <https://imedikament.de/bleomycin-teva-15-000-ie-pulver-zur-herstellung-einer-injektionsloesung#fachinformation>.
21. PFIZER. Fachinformation Docetaxel Hospira 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Juni 2016. Berlin: PFIZER PHARMA GmbH; 2016. Available from: <http://fachinformation.srz.de/pdf/pfizerpharma/docetaxelhospira10mgml.pdf>.
22. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. The New England journal of medicine. 2006;354(6):567-78.
23. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Head and Neck Cancers, Version 2.2016 – October 11, 2016. 2016. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp).
24. National Institute for Health and Care Excellence. Cancer of the upper aerodigestive tract: assessment and management in people aged 16 and over. 2016. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng36/resources/cancer-of-the-upper-aerodigestive-tract-assessment-and-management-in-people-aged-16-and-over-1837395722437>.
25. National Institute for Health and Care Excellence. Cetuximab for the treatment of recurrent and/or metastatic squamous cell cancer of the head and neck. 2009. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta172/resources/cetuximab-for-the-treatment-of-recurrent-and-or-metastatic-squamous-cell-cancer-of-the-head-and-neck-82598432316613>.
26. Roland NJ, Paleri V. Head and Neck Cancer: Multidisciplinary Management Guidelines. London: NTUK - British Association of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery; 2011. Available from: <http://bahno.org.uk/wp-content/uploads/2014/03/Multidisciplinary-Management-Guidelines-for-Head-and-Neck-Cancer.pdf>.

27. Paleri V, Roland N. Introduction to the United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines for Head and Neck Cancer. *The Journal of Laryngology & Otology*. 2016;130(S2):S3-S4.
28. Mesia R, Pastor M, Grau JJ, del Barco E. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (HNC) 2013. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. 2013;15(12):1018-24.
29. Department of Health and Ageing, Government of South Australia. South Australian Head and Neck Cancer Pathway. 2013. 13. April 2016. Available from: <http://sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/75e97b00417895249786ff67a94f09f9/Head+and+Neck+Cancer+Pathway+FINAL+2.0.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=75e97b00417895249786ff67a94f09f9>.
30. The Head and Neck Cancer Disease Site Group, Program in Evidence-based Care Evidence-Based. Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Targeted Therapy in Stage III and IV Head and Neck Cancer. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2015. Available from: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=44115>.
31. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of head and neck cancer. 2006. Available from: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign90.pdf>.
32. IGES Institut. Delphi-Befragung zur Zweitlinientherapie von Kopf-Hals-Tumoren, Kurzbericht mit Auswertung der Delphi-Befragung. Berlin: IGES Institut GmbH; 2016.
33. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab; Final Clinical Study Report for Study CA209141; AN OPEN LABEL, RANDOMIZED PHASE 3 CLINICAL TRIAL OF NIVOLUMAB VS THERAPY OF INVESTIGATOR'S CHOICE IN RECURRENT OR METASTATIC PLATINUM-REFRACTORY SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE HEAD AND NECK (SCCHN); Report Date: June 7, 2016. 2016.
34. Bristol-Myers Squibb. Eigene Berechnung zu EXTREME. 2017.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 20. Oktober 2016, in Kraft getreten am 20. Januar 2017. 2017. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-065, Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA, Wirkstoff Nivolumab, Datum des Gespräches 22.06.2016; Niederschrift vom 25.07.2016. 2016.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Nivolumab ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Im Folgenden wird zunächst die Erkrankung näher charakterisiert. Als Quelle für die Ursachen und die Behandlung der Erkrankung werden in Ermangelung einer das Indikationsgebiet umfassenden deutschsprachigen Leitlinie maßgeblich die aktuelle Praxisleitlinie der ESMO (1) „Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up“ und die deutschsprachige S3-Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms" (2) sowie ergänzend die NCCN-Leitlinie „Head and Neck Cancers Version 2.2016“ (3) verwendet. Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz sowie zu Sterberaten stützen sich v.a. auf die Publikationen des Robert Koch-Instituts (RKI).

#### **Beschreibung der Erkrankung**

Unter Kopf-Hals-Tumoren wird eine Gruppe verschiedener Krebserkrankungen zusammengefasst, die im Kopf-Hals-Bereich lokalisiert sind. Neben bösartigen Tumoren der Mundhöhle (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD)-10 C00-C06), der Speicheldrüsen (ICD-10 C07-C08), der Tonsillen (ICD-10 C09), des Rachens (Pharynxkarzinom) (ICD-10 C10-C13) und des Kehlkopfes (Larynxkarzinom; ICD-10 C32) gehören dazu die seltenen Karzinome der Nasen(neben)höhlen und des Mittelohrs (ICD-10 C30-C31). Außerdem werden noch bösartige Neubildungen sonstiger und ungenau bezeichneter Lokalisationen der Lippe, der Mundhöhle und des Pharynx umfasst (ICD-10 C14). Üblicherweise werden in epidemiologischen Darstellungen die Karzinome der Mundhöhle und des Pharynx als eine zusammengehörige Gruppe von Tumoren beschrieben, welche die ICD-10 C00-C14 umfassen (4).

Knapp 90 % der malignen Tumoren im Kopf-Hals-Bereich sind Plattenepithelkarzinome (5-7). Dagegen sind Speicheldrüsentumoren (C07, C08) fast ausschließlich Nicht-Plattenepithelkarzinome (8) und somit für das vorliegende Anwendungsgebiet kaum relevant.

Nasopharynxkarzinome (C11) sind eine in Europa seltene, in klinischen Studien solitär zu betrachtende Tumorentität, was sich auch in einer eigenen Tumorklassifikation (9) und einer eigenen Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Nasopharynxkarzinoms widerspiegelt (10). Das Nasopharynxkarzinom tritt in Europa und USA mit einer Inzidenz von 0,5 – 2 pro 100.000 auf, wohingegen es in Südchina endemisch ist (25 pro 100.000). Die Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus ist neben Ernährungsgewohnheiten und genetischer Disposition als bedeutendster ätiologischer Faktor zu betrachten (11).

### *Krankheitslast und Prognose*

Nach Angaben der Europäischen Kopf-Hals-Gesellschaft (European Head & Neck Society, EHNS) (1) machen Kopf-Hals-Tumoren ca. 5 % aller Krebserkrankungen weltweit aus. Europaweit werden laut EHNS jedes Jahr bei insgesamt ca. 350.000 Menschen Kopf-Hals-Tumoren diagnostiziert. Die Zahl der Neuerkrankungen an Kopf-Hals-Tumoren lag in Deutschland im Jahr 2012 bei 17.439. Männer sind dabei etwa dreimal häufiger betroffen als Frauen. Im Jahr 2011 lebten in Deutschland insgesamt 54.711 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren (5-Jahres-Prävalenz; siehe Tabelle 3-C).

Die 5-Jahresüberlebensraten von Patienten mit Mundhöhlen- und Pharynxkarzinomen (C00-C14) liegen bei 36 % [95 %-KI: 34 – 38] bei Männern und bei 50 % [95 %-KI: 41 – 55] bei Frauen (4). Zu den günstigeren 5-Jahres-Überlebensraten bei Frauen mag einerseits der bei Frauen geringere Tabak- und Alkoholkonsum beitragen – beide exogene Noxen sind Risikofaktoren für Tumoren des Mundbodens, Zunge und Hypopharynx. Andererseits wird die Tumorerkrankung bei Frauen früher erkannt, so dass jeder dritte Tumor bereits im T1-Stadium diagnostiziert und damit auch therapiert wird, während bei Männern dies nur auf jeden vierten Tumor zutrifft.

Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten von Männern und Frauen mit Larynxkarzinom unterscheiden sich mit 62 % bzw. 65 % nicht wesentlich voneinander. Etwas günstiger für Männer hingegen fällt der Anteil früher Tumorstadien bei Diagnosestellung mit 42 % im T1-Stadium bei Erstdiagnose gegenüber Frauen mit 38 % im T1-Stadium aus (4). Im Umkehrschluss bedeutet dies jedoch auch, dass insgesamt nur ein geringer Teil der Kopf-Hals-Tumoren im Frühstadium erkannt wird, während etwa 60-70 % der Tumoren erst in prognostisch ungünstigeren fortgeschrittenen oder metastasierten Stadien erkannt werden (4, 12). Die mediane Überlebenszeit bei rezidiertem oder metastasiertem SCCHN und einer Platin-basierten Vortherapie liegt zwischen 5 und 7 Monaten (13-17).

### *Ursachen / Risikofaktoren*

Verschiedene Risikofaktoren tragen zur Entstehung von Kopf-Hals-Tumoren bei: männliches Geschlecht sowie eine südostasiatische Ethnie sind bekannte demographische Risikofaktoren (18-20).

Insbesondere Menschen mit niedrigem Einkommen, geringem Bildungsstand oder niedrigem sozialem Status sind von Kopf-Hals-Tumoren betroffen. Das Risiko an einem Kopf-Hals-

Tumor zu erkranken ist bei niedrigem Einkommen mehr als doppelt so hoch gegenüber Menschen mit hohem Einkommen (Odds Ratio (OR): 2,4) (21). Auch ein geringer Bildungsstand oder ein niedriger sozialer Status verdoppeln das Risiko an einem Kopf-Hals-Tumor zu erkranken (OR: 1,84 und 1,85) (21). Die erhöhte Sterblichkeit ist ebenfalls mit einem niedrigen sozioökonomischen Status assoziiert (22). Eine Ausnahme bildet das Oropharynxkarzinom, das eher in höheren Einkommensschichten auftritt (22, 23).

Exogener Hauptrisikofaktor für die Entstehung von Kopf-Hals-Tumoren mit plattenepithelialer Histologie ist die Exposition mit kanzerogenen Substanzen wie Nikotin und Alkohol. Rauchende Nicht-Trinker haben ein 2,13-fach höheres Risiko für Kopf-Hals-Tumoren als nicht-rauchende Nicht-Trinker, zudem zeigte sich eine klare Dosis-Wirkungs-Abhängigkeit für die Dauer und die Häufigkeit des Rauchens sowie die Anzahl der Packungsjahre (Anzahl der täglich konsumierten Zigarettenpackungen [Inhalt ca. 20 Stück] wird mit der Zahl der Raucherjahre multipliziert). Etwa 24 % der Kopf-Hals-Tumoren bei Nicht-Trinkern könnten durch Nicht-Rauchen vermieden werden. Bei Nicht-Rauchern zeigte sich Alkoholkonsum nur dann als Risikofaktor für Kopf-Hals-Tumoren, wenn Alkohol sehr häufig getrunken wurde (definiert als drei oder mehr alkoholische Getränke pro Tag; OR=2,04), wobei diese Assoziation nur für Oro- und Hypopharynxkarzinome und Larynxkarzinome gefunden wurde (24).

Das Risiko für die Entstehung von Kopf-Hals-Tumoren bei gemeinsamem Konsum von Alkohol und Nikotin erhöht sich mehr als multiplikativ. Etwa 72 % der Kopf-Hals-Tumoren lassen sich auf den Konsum von Alkohol oder Nikotin zurückführen, davon sind 4 % alleinig dem Alkoholkonsum und 33 % alleinig dem Nikotinkonsum und 35 % einer Kombination beider Risikofaktoren zuzuschreiben. Dennoch ist ein bedeutender Anteil von Kopf-Hals-Tumoren nicht durch den Missbrauch von Alkohol oder Nikotin bedingt; dieses gilt insbesondere für Frauen, jüngere Patienten und für Mundhöhlenkarzinome (25).

Seit einigen Jahrzehnten ist zu beobachten, dass sich die Epidemiologie von Kopf-Hals-Tumoren wandelt. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung sinkt, ebenso wie der Anteil an Tabak-assoziierten Tumoren (26). In vielen europäischen Ländern und in den USA wird, insbesondere unter jüngeren Männern und Frauen, ein Anstieg von Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinomen beobachtet (27-29). Diese Zunahme ist mit der vermehrten Ausbreitung der humanen Papillomviren (HPV)-Infektion, insbesondere mit der Verbreitung des Subtyps HPV 16, in diesen Ländern kausal assoziiert (2, 18, 30, 31). Da dieses Virus hauptsächlich über Sexualkontakt übertragen wird, treten diese Tumoren häufiger bei Personen mit wechselnden Sexualpartnern oder bei Anwendung von Oralverkehr auf (32).

### *Klinische Symptome*

Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren können eine Vielzahl von eher unspezifischen Symptomen aufweisen, wie Heiserkeit, Schluckstörungen oder einen „rauen“ Hals. Darüber hinaus können Schleimhautveränderungen, Schwellungen des Kiefers und Blutungen oder Schmerzen in der Mundhöhle auf Mundhöhlenkarzinome hinweisen. Probleme bei der Atmung oder beim Sprechen, Schmerzen beim Schlucken oder persistierende Halsschmerzen, sowie

Kopfschmerzen oder Ohrgeräusche können Initialsymptome des Pharynxkarzinoms sein. Auch das Larynxkarzinom präsentiert sich häufig initial durch Schmerzen beim Schlucken oder Ohrenscherzen (33).

### *Diagnosestellung und Stadieneinteilung*

Die Diagnosestellung der Kopf-Hals-Tumoren erfolgt histologisch anhand einer Gewebeprobe. Die Untersuchungen zur Stadienbestimmung („Staging“) umfassen:

- die körperliche Untersuchung des Patienten,
- die systematische Erfassung der Krankheitsgeschichte (Anamnese),
- die Durchführung einer Röntgenuntersuchung des Thorax oder Computertomographie (CT) des Thorax zum Ausschluß von Metastasen oder sekundärem Karzinom,
- die Endoskopie des Kopf-Hals-Bereichs,
- CT oder Magnetresonanztomographie (MRT) des Kopf-Hals-Bereichs, wobei das MRT die zu präferierende Methode ist, ausgenommen beim Larynx- und Hypopharynxkarzinom.

Die Rolle der 2-[18F]Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) oder PET-CT im Rahmen des Stagings wird derzeit noch untersucht. Da das PET eine niedrigere Spezifität als Sensitivität aufweist, könnte diese Diagnostik eher im Rahmen der Metastasensuche oder der Auffindung von sekundären Primärtumoren hilfreich sein, als in der Beurteilung der Halslymphknoten. Das Staging erfolgt nach Abschluß der Untersuchungen gemäß der aktuellen TNM-Klassifikation (T = Tumor, N = Nodes (Lymphknoten), M = Metastasen), wobei diese für Kopf-Hals-Tumoren nicht einheitlich ist (siehe Tabelle 3-A). Mit Hilfe der TNM-Klassifikation wird die Ausbreitung der Tumorerkrankung beschrieben:

- Ausdehnung des Primärtumors (T)
- Nachweis von Lymphknotenmetastasen (N)
- Vorliegen von Metastasen (M).

Tabelle 3-A: TNM-Klassifikation der Kopf-Hals-Tumoren

	Lippen und Mundhöhle		Pharynx		Larynx		
	Lippen	Mundhöhle	Oropharynx	Hypopharynx	Supraglottis	Glottis	Subglottis
T1	≤ 2cm			≤ 2cm / auf einen Unterbezirk begrenzt	Ein Unterbezirk, normal bewegliche Stimmlippen	Auf Stimmlippe begrenzt, normal beweglich T1a: eine Stimmlippe T1b: zwei Stimmlippen	Begrenzt auf Subglottis
T2	> 2 bis 4 cm			> 2 bis 4 cm oder mehr als ein Unterbezirk oder benachbarter Bezirk	Schleimhaut von mehr als einem benachbarten Unterbezirk der Supraglottis / Glottis oder eines Areal außerhalb der Supraglottis, ohne Larynxfixation	Ausbreitung auf Supra- / Subglottis / eingeschränkte Stimmlippenbeweglichkeit	Ausbreitung auf Stimmlippen, normale oder eingeschränkte Beweglichkeit
T3	> 4 cm			> 4 cm oder mit Hemilarynxfixation	Begrenzt auf Larynx, mit Stimmlippenfixation / Invasion Postkrikoidregion / präepiglottisches Gewebe / geringgradige Schildknorpelerosion	Begrenzt auf Larynx, mit Stimmlippenfixation / Invasion Postkrikoidregion / präepiglottisches Gewebe / paraglottischer Raum geringgradige Schildknorpelerosion	Begrenzt auf Larynx, mit Stimmlippenfixation

	<b>Lippen und Mundhöhle</b>		<b>Pharynx</b>		<b>Larynx</b>
T4a	Durch kortikalen Knochen, N. alveolaris inf., in Mundhöhlenboden, Haut	Durch kortikalen Knochen, in äußere Muskulatur der Zunge, Kieferhöhle, Gesichtshaut	Larynx, äußere Muskulatur der Zunge, Lamina medialis des Proc. pterygoideus, harter Gaumen Unterkiefer	Schild-/Ringknorpel, Zungenbein, Schilddrüse, Ösophagus, zentrale Halsweichteile	Ausbreitung durch Schildknorpel / außerhalb des Kehlkopfes: Trachea, Halsweichteile, äußere Muskulatur der Zunge, gerade Halsmuskulatur, Schilddrüse, Ösophagus
T4b	Spatium masticatorium, Processus pterygoideus, Schädelbasis, A. carotis interna		M. pterygoideus lat., Lamina lat. des Proc. Pterygoideus, Schädelbasis, A. carotis int.	Prävertebrale Faszien, A. carotis int., mediastinale Strukturen	Prävertebralraum, mediastinale Strukturen, A. carotis int.
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden				
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen				
N1	Ipsilateral solitär ≤ 3 cm				
N2a	Ipsilateral solitär > 3 – 6 cm				
N2b	Ipsilateral multipel ≤ 6 cm				
N2c	Bilateral, kontralateral ≤ 6 cm				
N3	> 6 cm				
M0	Keine Fernmetastasen				
M1	Fernmetastasen				

Quelle: (9)

Tabelle 3-B: Union for International Cancer Control (UICC)-Stadieneinteilung der Kopf-Hals-Tumoren (Mundhöhle, Lippe, Pharynx und Larynx)

Stadium	T	N	M
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T1-T2	N1	M0
	T3	N0-N1	M0
Stadium IVa	T1-T3	N2	M0
	T4a	N0-N2	M0
Stadium IVB	Jedes T	N3	M0
	T4b	Jedes N	M0
Stadium IVC	Jedes T	Jedes N	M1

Quelle: (9)

*Histologische Klassifikationen*

Etwa 90 % der malignen Tumoren im Kopf-Hals-Bereich sind Plattenepithelkarzinome (5-7). Der Rest der Tumoren (< 10 %) differenziert sich in Lymphome (25 %), adenoid-zystische Karzinome (21 %), Adenokarzinome (13 %), Melanome der Schleimhäute (10 %) und andere Tumoren (31 %) (34).

**Charakterisierung der Zielpopulation**

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 (siehe Abschnitt 3.1). 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 primären oder adjuvanten Radiochemotherapie erhalten haben (1-3). Viele dieser Patienten haben bereits eine Operation oder eine Radiotherapie hinter sich (etwa 90 %) (35). Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem SCCHN und einer Platin-basierten Vortherapie haben eine mediane Überlebenszeit zwischen 5 und 7 Monaten (13-17). Die Zielpopulation wird ausschließlich palliativ behandelt (36).

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

#### *Therapie der Kopf-Hals-Tumoren*

Die Therapie von Kopf-Hals-Tumoren ist abhängig von der Lokalisation des Primärtumors und der Tumorausbreitung (1, 2). Die therapeutischen Maßnahmen zur lokoregionären Tumorkontrolle umfassen im Frühstadium des Tumors (UICC-Stadien I und II) entweder die chirurgische Tumorexzision oder die Radiotherapie (1, 2).

Im fortgeschrittenen Tumorstadium kommt bei resezierbaren Tumoren eine Entfernung des Tumors mit postoperativer Radiotherapie (bei Patienten mit intermediärem Risiko) oder postoperativer Platin-basierter Radiochemotherapie bei Hochrisiko-Patienten (nodale extrakapsuläre Tumorausbreitung oder R1-Resektion) zur Anwendung (1). Bei nicht-resezierbaren Tumoren oder schlechter Prognose ist eine Radiochemotherapie mit Anwendung von Cetuximab oder Platin-basierten Chemotherapeutika angezeigt (1). Auch die Induktionschemotherapie (ICT) mit Taxanen kann als organerhaltende Therapieoption bei fortgeschrittenem Tumor in Erwägung gezogen werden (1). Die patientenindividuelle Therapieentscheidung muss anhand differenzierter Faktoren, wie z.B. der anatomischen Tumorlokalisierung, Compliance, voraussichtlichen Toleranz der Therapie und des Performance Status erfolgen (1).

#### *Therapie der rezidierten oder metastasierten Kopf-Hals-Tumoren*

Etwa 20-30 % der Patienten mit SCCHN weisen ein Rezidiv oder eine Fernmetastasierung auf (siehe Abschnitt 3.2.4) und haben einen hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf. Viele dieser Patienten haben bereits eine Operation oder eine Radiotherapie hinter sich (etwa 90 %) (35). Für diese Patienten sind 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. Die palliative Chemotherapie als Standardtherapie für das rezidierte oder metastasierte SCCHN ist seit vielen Jahren von klinischen Experten breit akzeptiert und wird auch für die meisten Patienten in der klinischen Praxis eingesetzt (1, 37-39). Als Erstlinientherapie wird eine palliative Platin-basierte Chemotherapie in Kombination mit Cetuximab empfohlen, sofern die Patienten in gutem Allgemeinzustand sind und Platin erhalten können (1, 2). 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 (1, 40). Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem SCCHN und einer Platin-basierten Vortherapie haben eine mediane Überlebenszeit zwischen 5 und 7 Monaten (13-17). Für Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem SCCHN mit Progression während oder nach Platin besteht somit ein hoher Bedarf insbesondere an lebensverlängernden Therapieoptionen.

### *Verlängerung der Überlebenszeit*

Die Kombination von Cetuximab mit einer Platin-basierten Chemotherapie kann derzeit als Standarderstlinientherapie für Platin-geeignete Patienten mit rezidivierten oder metastasierten Kopf-Hals-Tumoren betrachtet werden (41). Die mediane Überlebenszeit für diese Therapie lag bei 6,7 Monate (35) bzw. 10,1 Monaten in der EXTREME-Studie (42), die Ansprechrate bei etwa 36 % (42). In die EXTREME-Studie durften Patienten u.a. nur dann eingeschlossen werden, wenn deren Chemotherapie (z.B. Platin-basiert) Teil einer multimodalen Therapie im lokal fortgeschrittenem Krankheitsstadium war und mehr als 6 Monate zurückgelegen hatte. Im Ergebnis waren nur 40 % der Patienten mit Chemotherapie vorbehandelt (42). Die Patienten der EXTREME-Studie hatten somit eine bessere Prognose als z.B. die CA209-141-Studienpopulation.

Patienten mit einem Tumorprogress nach der Erstlinientherapie kommen prinzipiell für eine Zweitlinientherapie in Frage. Im Vordergrund steht hier eine antiproliferative Monotherapie mit MTX, Taxanen oder Cetuximab (1, 2, 40)

Unter MTX lag die mediane Überlebenszeit von Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem SCCHN und einer Platin-basierten Vortherapie bei 6,0 bis 6,7 Monaten (14, 16). MTX ist die derzeit gängigste zugelassene Zweitlinientherapie in der Versorgungsrealität von Patienten mit rezidivierten oder metastasierten Kopf-Hals-Tumoren (35, 40).

Der Stellenwert von Docetaxel in der Zweitlinientherapie von Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem SCCHN ist in den Leitlinien weniger gefestigt als der von MTX. Dennoch zeigte Docetaxel bei Patienten mit Progression während oder nach Platin klinische Wirksamkeit in zwei einarmigen Studien: Das Ansprechen auf die Therapie lag bei 11-13 %, die mediane Überlebenszeit bei 29 Wochen und das 1-Jahres-Überleben bei 20 % (13, 15).

Unter Monotherapie mit Cetuximab bei Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem SCCHN mit Progression während oder nach Platin lag die mediane Überlebenszeit in einer einarmigen Studie bei 5,9 Monaten und die Ansprechrate bei 13 % (17).

Zusammengefasst hat die Kombination von Cetuximab mit einer Platin-basierten Chemotherapie eine große Bedeutung für die palliative Erstlinientherapie des rezidivierten oder metastasierten SCCHN. Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem Tumor und Progression während oder nach Platin haben äußerst limitierte Therapieoptionen. Die gängigste zugelassene Therapieoption ist MTX. Darüber hinaus kommt eine Monotherapie mit Taxanen oder Cetuximab häufig zum Einsatz. Unter diesen relevanten Therapieoptionen liegt die mediane Überlebenszeit bei Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem SCCHN und einer

Platin-basierten Vortherapie zwischen 5 und 7 Monaten (13-17). Aufgrund der sehr ungünstigen Prognose für Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem SCCHN mit Progression während oder nach Platin 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.

#### *Verbesserung der Verträglichkeit der Therapie*

Nebenwirkungen der Therapie sind insbesondere in einer palliativen therapeutischen Situation und bei geringen Ansprechraten der verfügbaren Therapieoptionen ein wichtiges Entscheidungskriterium für Arzt und Patient bei der Auswahl einer Therapie.

Sie können eine große Belastung für den Patienten darstellen und es kann zu einer massiven therapiebedingten Einschränkung der Lebensqualität kommen. Zudem können Nebenwirkungen zum Therapieabbruch führen. Die verfügbaren Chemotherapien führen i.d.R. zu vielen Toxizitäten. Eine Monotherapie führt im vorliegenden Anwendungsgebiet zu weniger Nebenwirkungen und ist für den Patienten besser verträglich als eine Kombinationstherapie (1, 2).

Die häufigsten Nebenwirkungen von MTX sind Thrombozytopenie, Leukopenie, Stomatitis, Bauchschmerzen, Anorexie, Übelkeit und Erbrechen (vor allem innerhalb der ersten 24 – 48 Stunden nach Gabe von MTX) und eine erniedrigte Kreatinin-Clearance. Die Therapie mit MTX kann ein akutes Nierenversagen zur Folge haben (43).

Die häufigsten Nebenwirkungen unter Docetaxel sind die (febrile) Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Fieber, Kraftlosigkeit, Infektionen, Übelkeit, Erbrechen und Hautreaktionen (44).

Auch bei der Anwendung von 5-FU stehen hämatologische Toxizität, wie Granulozytopenie oder Thrombozytopenie und gastrointestinale Störungen (Stomatitis, Diarrhö, gastrointestinale Blutungen) im Vordergrund (45, 46).

Die wesentlichen Nebenwirkungen von Cetuximab sind Hautreaktionen, Hypomagnesiämie und infusionsbedingte Reaktionen. Die infusionsbedingten Reaktionen können anaphylaktischer oder anaphylaktoider Natur sein oder ein Zytokinfreisetzungssyndrom darstellen. Die Symptome können während oder auch noch mehrere Stunden nach der Infusion einsetzen und können Bronchospasmen, Urtikaria, Blutdruckanstieg oder -abfall, Bewusstlosigkeit oder Schock umfassen. In Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie können insbesondere schwere Leukopenien oder Neutropenien auftreten. Diese können zum Auftreten infektiöser Komplikationen wie febriler Neutropenie, Pneumonie oder Sepsis führen (47)

Für Bleomycin werden am häufigsten Nebenwirkungen der Haut und Schleimhäute beobachtet, die bei etwa 50 % der Patienten auftreten und dosisbegrenzend sein können (48).

Das Auftreten von Nebenwirkungen ist ein häufiger Grund für Therapieunterbrechungen, Dosisreduktionen oder Absetzen der Therapie. Erst eine gute Verträglichkeit ermöglicht den effektiven Einsatz potentiell wirksamer Substanzen bei vorbehandelten Patienten, bei denen sonst häufig nur noch supportive, palliative Maßnahmen zum Einsatz kommen können.

Therapieoptionen mit einem guten Nebenwirkungsprofil bei gleichzeitig höherer Effektivität stellen in der Behandlung des rezidierten oder metastasierten SCCHN mit Progression während oder nach Platin einen hohen ungedeckten Bedarf dar. Gerade weil die Platin-basierte Erstlinientherapie bereits mit ausgeprägten Nebenwirkungen einhergeht, werden in folgenden Therapielinien Substanzen benötigt, die eine gute Verträglichkeit aufweisen und deren Nebenwirkungen gut behandelbar sind.

### *Stellenwert von Nivolumab*

Mit Nivolumab steht nun erstmals eine Therapieoption für Patienten mit rezidiertem oder metastasiertem SCCHN mit Progression während oder nach Platin zur Verfügung, die den hohen therapeutischen Bedarf in Bezug auf lebensverlängernde Therapien deckt.

Im Gegensatz zu herkömmlichen Krebstherapien macht sich Nivolumab die natürlichen Fähigkeiten des körpereigenen Immunsystems zur Krebsabwehr zunutze, um Tumorzellen zu erkennen und zu zerstören. 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, indem sie das Immunsystem „ausbremsen“, kann Krebs entstehen. Nivolumab greift als hoch spezifischer Inhibitor des Programmed Cell Death Protein-1 (PD-1)-Rezeptors in diesen Signalweg ein, „löst die Immunbremse“ und wirkt der regulierenden Hemmung durch Programmed Death Ligand-1 (PD-L1) über den PD-1-Rezeptor entgegen. Damit erhält Nivolumab die Aktivierung der T-Zellen und kann somit körpereigene T-Zell-vermittelte Eliminierung von Krebszellen verstärken (Details siehe Modul 2).

Als genereller Vorteil einer Therapie mit PD-L1-Inhibitoren wird die relativ gute Verträglichkeit der Behandlung angesehen. Dies gilt insbesondere für Patienten, die nicht (mehr) für eine Platin-basierte Therapie in Frage kommen. Dieser Aspekt ist insbesondere deswegen relevant, weil bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren oft auch die Lebensqualität erheblich beeinträchtigt ist. Dazu zählen vor allem Einschränkungen von physiologischen (Atmen, Schlucken) oder sensorischen Funktionen (Geschmacks-, Geruchssinn, Hörvermögen) sowie des Erscheinungsbildes (49).

Nivolumab zeigte in der RCT CA209-141 eine bisher nicht erreichte, statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens gegenüber der Therapie nach Maßgabe des Arztes bei Patienten mit rezidiertem oder metastasiertem SCCHN mit Progression während oder nach Platin (HR = 0,71; p = 0,0048). Die mediane Überlebenszeit unter Nivolumab verbesserte sich um 2,66 Monate und zwar von 5,06 Monaten unter der Therapie nach Maßgabe des Arztes auf 7,72 Monate im Nivolumab-Arm. Unter keiner anderen Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde eine solche Verbesserung der medianen Überlebenszeit wie unter

Nivolumab erreicht (50). Die 1-Jahres-Überlebensrate in der Nivolumab-Gruppe war mit 34,0 % mehr als 1,7-fach höher als unter der Therapie nach Maßgabe des Arztes mit 19,7 % (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1.1). Wichtig ist, dass unter Nivolumab signifikant weniger unerwünschte Ereignisse vom Grad 3-4 im Vergleich zu Therapie nach Maßgabe des Arztes (60,6 % vs. 75,7 %) auftraten (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1.7). Eine ausführliche Darstellung der Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten Gesamtüberleben, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit findet sich in Modul 4.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Da keine bundesweiten epidemiologischen Daten für rezidierte oder metastasierte Kopf-Hals-Tumoren mit plattenepithelialer Histologie in Deutschland vorliegen, bezieht sich die weitere Darstellung auf die Inzidenz, Prävalenz und Prognose der Kopf-Hals-Tumoren in der Gesamtheit. Die Hauptquelle zur Beschreibung der Inzidenz und Prävalenz der Kopf-Hals-Tumoren in Deutschland ist die Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten am RKI mit den aktuellen epidemiologischen Daten (51).

#### *Inzidenz*

Im Jahr 2012 lag die Zahl der Neuerkrankungen an Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich (C00-C14; C30-C32) für Männer bei 12.953 und für Frauen bei 4.486 Fällen. (Tabelle 3-C)

Für das Jahr 2016 prognostiziert das RKI 13.200 Neuerkrankungen für Männer (C00-C14; C32) sowie 4.800 inzidente Fälle für Frauen. Prognostische Angaben für die Tumorentitäten C30 und C31 sind aufgrund der geringen Fallzahlen nicht verfügbar (4).

Insgesamt ist die Fallzahl der jährlich auftretenden Kopf-Hals-Tumoren seit dem Jahr 2008 nahezu konstant geblieben: für Frauen stiegen die Raten bis ins Jahr 2011 geringfügig an und fielen im Jahr 2012 wieder ab, für Männer zeigte sich vom Jahr 2008 bis ins Jahr 2010 ein geringfügiger Rückgang, dann wieder ein geringfügiger Anstieg im Jahr 2011 und ein erneuter geringfügiger Rückgang im Jahr 2012.

Bei Betrachtung der altersstandardisierten Raten zeigt sich jedoch ein geschlechtsspezifischer Unterschied in der Inzidenz: Für Frauen nehmen Tumoren im Kopf-Hals-Bereich tendenziell

eher zu, während bei Männern die Inzidenz geringfügig sinkt (Abbildung 2). Die Neuerkrankungsrate steigt bis zum 65. Lebensjahr bei Männern und bis zum 70. Lebensjahr bei Frauen an, danach fallen die Raten wieder ab (siehe Abbildung 3).

### Prävalenz

Die 5-Jahres-Prävalenzen der Mundhöhlen- und Pharynxkarzinome (C00-C14) lagen im Jahr 2012 bei 28.700 für Männer und 12.400 für Frauen. Bei Larynxkarzinomen (C32) liegen die Zahlen entsprechend bei 11.400 und 1.800 erkrankten Männern und Frauen. Angaben für Tumoren der Entitäten C30 und C31 sind nicht verfügbar. Die 5-Jahres-Prävalenz bezeichnet die Zahl der zum Ende des angegebenen Jahres lebenden Personen, die innerhalb der 5 Jahre zuvor neu an Kopf-Hals-Tumoren erkrankt waren. Eine Prognose des RKI für das Jahr 2016 liegt für die 5-Jahres-Prävalenz im Gegensatz zur Inzidenz nicht vor (4).

### Überleben

Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate für Kopf-Hals-Tumoren für die Jahre 2011-2012 betrug nur zwischen 43 % und 60 % abhängig von Tumorentität und Geschlecht (Tabelle 3-C).

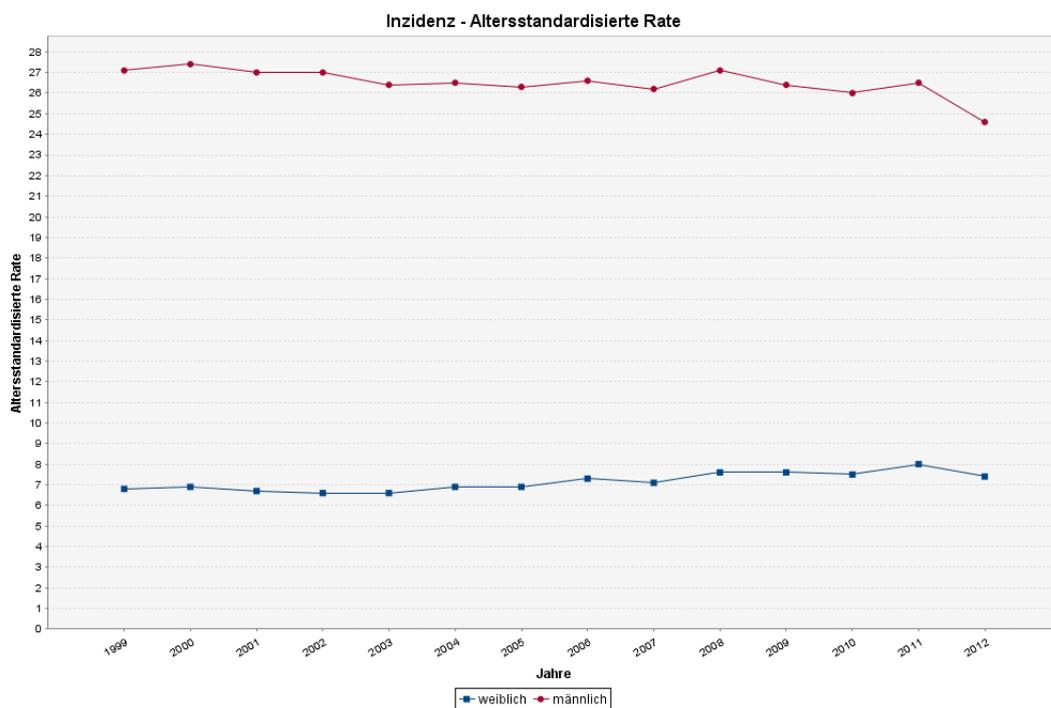
Tabelle 3-C: Epidemiologische Maßzahlen für Kopf-Hals-Tumoren in den Jahren 2008 bis 2012

Jahr	2008	2009	2010	2011	2012
<b>Inzidenz C00-C14 und C30-C32, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner</b>					
Weiblich	10,6	10,6	10,8	11,6	10,9
Männlich	34,1	33,8	33,8	35,2	33,0
<b>Inzidenz C00-C14 und C30-C32, Altersstandardisierte Rate pro 100.000 Einwohner</b>					
Weiblich	7,6	7,6	7,5	8,0	7,4
Männlich	27,1	26,4	26	26,5	24,6
<b>Inzidenz C00-C14 und C30-C32, Fallzahlen</b>					
Weiblich	4.442	4.440	4.518	4.768	4.486
Männlich	13.735	13.564	13.567	13.771	12.953
Gesamt	18.177	18.004	18.085	18.539	17.439
<b>5-Jahres-Prävalenz C00-C14 und C32, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner</b>					
Weiblich	31,4	32,3	32,9	33,8	-
Männlich	100,0	100,8	101,3	101,1	-

Jahr	2008	2009	2010	2011	2012
<b>5-Jahres-Prävalenz C00-C14 und C32, Fallzahlen</b>					
Weiblich	13.129	13.449	13.698	14.071	14.200
Männlich	40.186	40.427	40.634	40.640	40.100
Gesamt	53.315	53.876	54.332	54.711	54.300

Aus methodischen Gründen beziehen sich die Angaben zur Inzidenz auf die Tumoren der ICD-10-Klassifikationen C00-C14 und C30-C32, während sich die Angaben zur Prävalenz und zum Überleben auf die ICD-10-Klassifikation C00-C14 und C32 beziehen. Angaben zur Prävalenz für C30 und C31 waren nicht verfügbar.

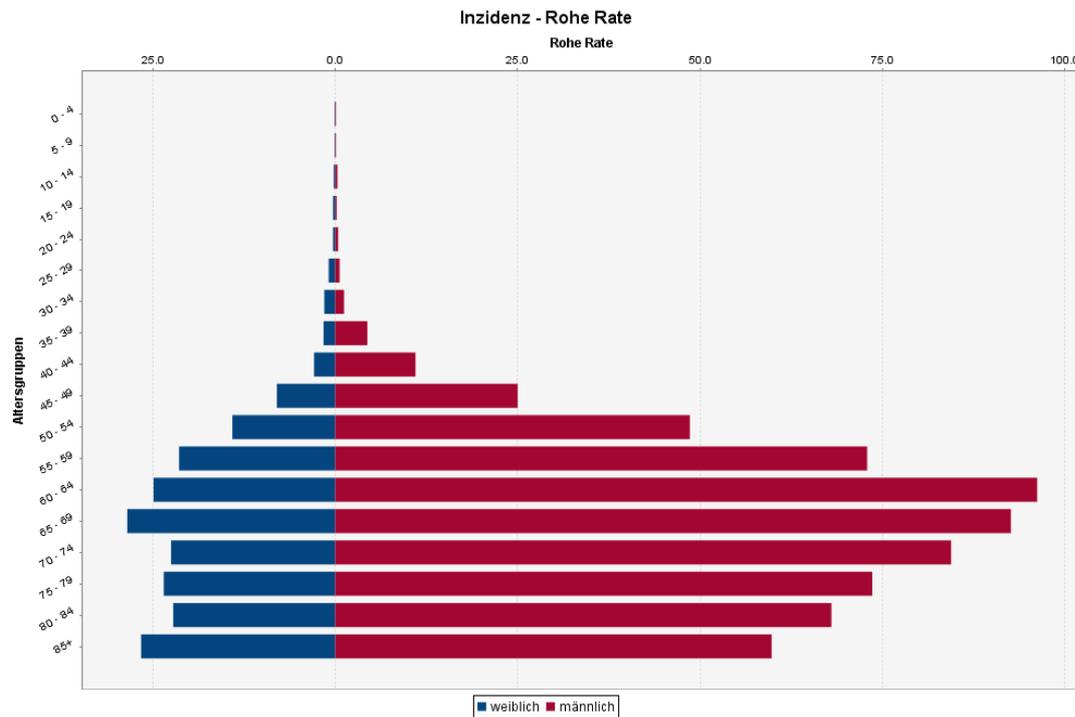
Quelle: (4, 51)



© Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut

Abbildung 2: Altersstandardisierte Erkrankungsrate (je 100.000) nach Geschlecht für Kopf-Hals-Tumoren (ICD-10 C00-C14 und C30-C32) in Deutschland

Quelle: (51)



© Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut

Abbildung 3: Neuerkrankungsraten (je 100.000) im Jahr 2012 nach Geschlecht und Altersgruppe für Kopf-Hals-Tumoren (ICD-10 C00-C14 und C30-C32) in Deutschland  
Quelle: (51)

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Die Prognose der Inzidenz für die Jahre 2016 bis 2022 und der 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2016 bis 2022 erfolgt in zwei Schritten. Zuerst werden die geschlechtsspezifischen rohen Inzidenz- und 5-Jahres-Prävalenzraten für diesen Zeitraum geschätzt. Dann werden diese Raten mit der vom Statistischen Bundesamt (Destatis) vorausgerechneten Anzahl von Männern und Frauen multipliziert.

#### *Schätzung der Inzidenzentwicklung*

Für Männer und Frauen wird eine konstante rohe Inzidenzrate basierend auf dem geschlechterspezifischen aktuellsten verfügbaren Wert des Jahres 2012 für die Jahre 2016 bis 2022 angenommen. Die Entwicklung dieser Raten bis zum Jahr 2012 ist in Tabelle 3-C dargestellt. Die rohe Inzidenzrate (immer pro 100.000 Einwohner angegeben) für Frauen stieg vom Jahr 2008 (10,6) bis zum Jahr 2011 (11,6) geringfügig an und ging im Jahr 2012 (10,9) geringfügig zurück. Für Männer zeigte sich ein schwankender Verlauf mit einem Rückgang bis zum Jahr 2010 (33,8), einem geringfügigen Anstieg im Jahr 2011 (35,2) und einem erneuten geringfügigen Rückgang im Jahr 2012 (33,0) (51).

*Schätzung der Prävalenzentwicklung*

Die rohe 5-Jahres-Prävalenzrate (immer pro 100.000 Einwohner angegeben) für Frauen stieg vom Jahr 2008 (31,4) bis zum Jahr 2011 (33,8) kontinuierlich an (Tabelle 3-C). Ebenso stieg die Prävalenzrate bei Männern an von 100,0 (im Jahr 2008) auf 101,1 (im Jahr 2011). Daher wird auch für die nächsten Jahre von einer weiteren Steigerung dieser Raten für beide Geschlechter ausgegangen. Daher wurden die rohen Raten der Jahre 2008-2011 mittels einer linearen Regressionsgleichung auf die Jahre 2016 bis 2022 extrapoliert. Die lineare Regression über die rohen Raten pro Jahr für die genannten Jahre ergab folgende Gleichungen, wobei y die rohe 5-Jahres-Prävalenzrate und x das Jahr bezeichnet:

Rohe 5-Jahres-Prävalenzrate für Frauen:  $y = 0,97x + 1907,1$ ; ( $R^2 = 0,9987$ )

Rohe 5-Jahres-Prävalenzrate für Männer:  $y = -0,83x + 1568,8$ ; ( $R^2 = 0,9922$ )

Beide Regressionen weisen ein sehr gutes Bestimmtheitsmaß ( $R^2$ ) auf.

Auf Basis dieser Gleichungen werden die in Tabelle 3-C aufgeführten rohen Raten für Frauen und Männer erhalten. Diese lineare Extrapolation stellt eine vereinfachte Schätzung dar, wobei nicht auszuschließen ist, dass die angenommene Steigung zu hoch oder zu niedrig ist. Für die als konstant angenommenen rohen Inzidenzraten für Frauen und Männer kann ebenfalls nicht ausgeschlossen werden, dass diese Raten geringfügig ansteigen oder zurückgehen.

Zur Schätzung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2016 bis 2022 wurden die geschlechtsspezifischen Inzidenz- und 5-Jahres-Prävalenzraten mit der vom Statistischen Bundesamt vorausgerechneten Anzahl von Männern und Frauen multipliziert. Dabei wurde die Variante 1 (G1-L1-W1) der aktuellen Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts verwendet (52). Die Ergebnisse sind in Tabelle 3-D dargestellt.

Tabelle 3-D: Prognose der Inzidenz und Prävalenz von Kopf-Hals-Tumoren für die Jahre 2016 bis 2022

Jahr	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
<b>Inzidenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner</b>							
Weiblich	10,9	10,9	10,9	10,9	10,9	10,9	10,9
Männlich	33,0	33,0	33,0	33,0	33,0	33,0	33,0
<b>Inzidenz, Fallzahlen</b>							
Weiblich	4.515	4.516	4.514	4.510	4.503	4.493	4.482
Männlich	13.219	13.242	13.252	13.252	13.241	13.218	13.193
Gesamt	17.734	17.757	17.766	17.762	17.744	17.711	17.676
<b>5-Jahres-Prävalenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner</b>							
Weiblich	38,8	39,7	40,6	41,6	42,5	43,4	44,4
Männlich	103,3	103,7	104,0	104,4	104,8	105,2	105,6
<b>5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen</b>							
Weiblich	16.055	16.446	16.828	17.200	17.559	17.906	18.249
Männlich	41.368	41.591	41.777	41.929	42.047	42.127	42.199
Gesamt	57.423	58.037	58.605	59.129	59.606	60.033	60.448
Aus methodischen Gründen beziehen sich die Angaben zur Inzidenz auf die Tumoren der ICD-10-Klassifikationen C00-C14 und C30-C32, während sich die Angaben zur Prävalenz auf die ICD-10-Klassifikation C00-C14 und C32 beziehen. Angaben zur Prävalenz für C30 und C31 waren nicht verfügbar.							

Quelle: Eigene Berechnung basierend auf (51, 52)

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Nivolumab	1.109 – 7.881	964 – 6.852

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

Zur Ableitung der Zielpopulation wurden relevante epidemiologische Zahlen (Inzidenz und Prävalenz von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, Anteile von Kopf-Hals-Tumoren mit plattenepithelialer Histologie) aus öffentlichen Quellen mit Angaben aus publizierten Studien zu Rezidiv- und Fernmetastasierungsraten, sowie zu Vorbehandlung und Therapie verknüpft.

Ausgehend von der Anzahl der Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren wurde die Zielpopulation schrittweise entsprechend der Abbildung 4 berechnet. Zuerst wurden die Anteile der Patienten für jeden Schritt ermittelt und diese dann auf die Anzahl der Patienten aus dem vorherigen Schritt übertragen.

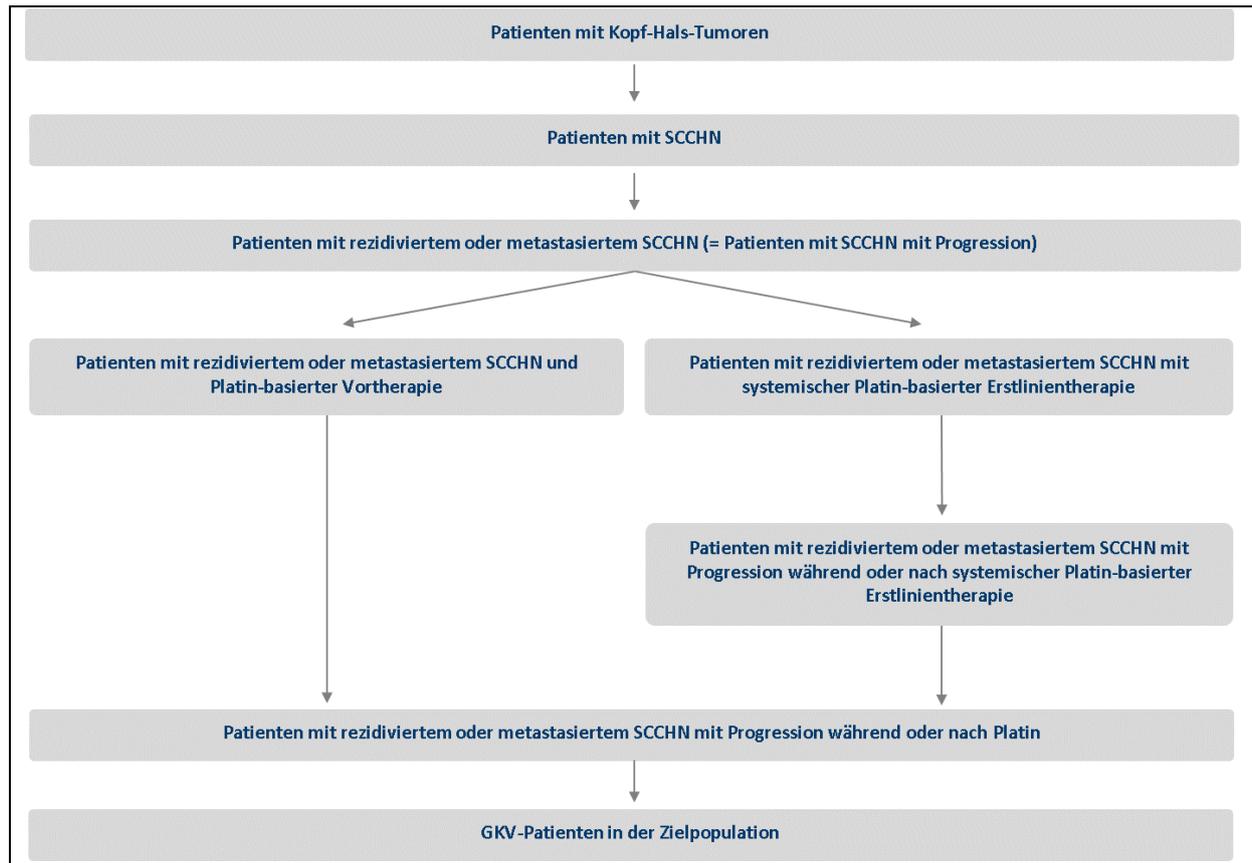


Abbildung 4: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation

GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; SCCHN = Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs

Quelle: Eigene Darstellung

### Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren

Für die Anzahl der Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren wird von einer Spanne mit der Inzidenz für das Jahr 2017 als Untergrenze und Summe aus der 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2016 und der Inzidenz für das Jahr 2017 als Obergrenze ausgegangen. Die Inzidenz 2017 und die 5-Jahres-Prävalenz 2016 wurden dem vorherigen Abschnitt entnommen. Die Obergrenze wurde gewählt, da diese in der aktuellen Spruchpraxis des G-BA in ähnlichen onkologischen Indikationen vermehrt verwendet wird (z.B. (53, 54)). Diese Obergrenze ist jedoch als deutliche Überschätzung des wahren Wertes zu betrachten, da sie sich auf alle Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren bezieht. Ausgehend vom Anwendungsgebiet von Nivolumab sind i.d.R. nur Patienten mit rezidiertem oder metastasiertem SCCHN mit Progression während oder nach Platin zu betrachten (siehe Abschnitt 3.1). Für diese Patienten ist die mediane Überlebenszeit mit 5 bis 7 Monaten (13-17) deutlich geringer als für Patienten in den früheren Krankheitsstadien des SCCHN. Aufgrund der kurzen medianen Überlebenszeit versterben Patienten im Beobachtungszeitraum und kommen dementsprechend nicht mehr für eine Therapie in Frage. Zudem erreichen die inzidenten Patienten des Jahres 2017 innerhalb von maximal einem Jahr aufgrund der gemäß Zulassungstext geforderten Vortherapie kaum die Therapielinie, für die

Nivolumab zugelassen ist. Daher betrachtet BMS die 5-Jahres-Prävalenz des aktuellen Jahres 2017 als valide Obergrenze für das vorliegende Anwendungsgebiet.

Mit der Spanne zwischen Inzidenz für das Jahr 2017 und Summe aus der 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2016 und der Inzidenz für das Jahr 2017 wird die Unsicherheit bezüglich des Ausgangswerts für die Ableitung der Zielpopulation, nämlich der Anzahl Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, abgebildet. Die in den nachfolgenden Schritten ermittelten Anteile der Patienten werden jeweils auf die Unter- und Obergrenze der Spanne aus dem vorherigen Schritt angewendet.

### Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (SCCHN)

Der Anteil von Patienten mit Plattenepithelkarzinom wird aus den Angaben in den Krebsberichten der Länder geschätzt. Angaben zur Histologie wurden für die Bundesländer Hessen, Schleswig-Holstein und Niedersachsen gefunden (5-7).

Aus den Angaben in den relevanten Krebsberichten der Länder wurde insgesamt ein Anteil von Patienten mit Plattenepithelkarzinom von 87,9 % an allen Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren und Angaben zur Histologie berechnet (Tabelle 3-E). Der wahre Wert des Anteils der Patienten mit Plattenepithelkarzinom an Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren in Deutschland könnte geringfügig abweichen, da in den verwendeten Daten insgesamt 5,9 % der Patienten keine Angaben zur Tumorphistologie aufwiesen und nur drei Krebsberichte der Länder Angaben zum Anteil der Plattenepithelkarzinome enthielten.

Tabelle 3-E: Anteil von Patienten mit Plattenepithelkarzinom an Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren

Referenz	ICD-10	Patienten gesamt	Patienten mit Angaben zur Histologie	Patienten mit Plattenepithel- karzinom	Anteil Plattenepithel- karzinom
Krebs in Schleswig- Holstein (2014)*	C32	128	107	103	
	C00-C14	486	448	403	
Krebs in Niedersachsen (2016)‡	C32	375	339	302	
	C00-C14	1216	1133	958	
Krebs in Hessen (2015)§	C32	172	172	162	
	C00-C14	678	677	601	
Gesamt	C00-C14; C32	3055	2876	2529	<b>87,9%</b>

ICD = Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)

ICD-10 C32 = Larynxkarzinom; ICD-10 C00-C14 = Karzinome im Bereich der Mundhöhle und des Rachens

\*Registeranalyse (2009-2011); ‡Registeranalyse 2013; §Registeranalyse 2011

Quellen: Eigene Darstellung basierend auf (5-7)

**Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem SCCHN (= Patienten mit SCCHN mit Progression)**

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 (siehe auch Abschnitt 3.1). Progression erfolgt i.d.R. in Form eines Rezidivs oder als Metastasierung, wie sich anhand der Untersuchung der Progressionsereignisse im Tumorregister München (55) begründen lässt. Das Tumorregister München enthält Daten zu 7.633 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. Davon wurden nachfolgend die 7.155 Patienten mit den Tumoren betrachtet, die hauptsächlich plattenepithelialer Natur sind (keine Patienten mit Karzinom der Speicheldrüsen und des äußeren Ohrs). Im Tumorregister wurden vier Progressionsereignisse unterschieden: Lokalrezidiv, Halslymphknotenrezidiv, Fernmetastasierung und unspezifische Progression. Wegen synchroner Progressionsereignisse liegen die Summen der vier Einzelereignisse über 100 %. Die drei Progressionsereignisse Lokalrezidiv, Halslymphknotenrezidiv und Fernmetastasierung, die ein Rezidiv oder eine Metastasierung darstellen, ergeben in der Summe bereits mindestens 100 %. Bei nicht-synchronem Auftreten dieser drei Progressionsereignisse haben 0 % der Patienten nur eine unspezifische Progression als einziges Ereignis. Falls alle Patienten eine unspezifische Progression als einziges Ereignis hätten, wäre der Anteil der unspezifischen Progression an den Progressionsereignissen 19,0 % (eigene Berechnung durch Gewichtung des Anteils der unspezifischen Progression mit der Anzahl der Progressionsereignisse der einzelnen, relevanten Tumorentitäten; Ausgangswerte stammen aus Tabelle 4 von Lang et al., 2002; (55, 56)). Somit beträgt der Anteil der unspezifischen Progression an den Progressionsereignissen 0 % bis maximal 19,0 %. Folglich handelt es sich bei mindestens 81 % bis 100 % der Progressionsereignisse um ein Rezidiv oder eine Metastasierung. D.h. (nahezu) alle Patienten mit einer Progression sind im rezidivierten oder metastasierten Krankheitsstadium. Daher wird nachfolgend stets auf die Population von Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem SCCHN mit Progression während oder nach Platin Bezug genommen.

Gemäß den Angaben des Tumorregisters München beträgt der Anteil der Patienten mit Tumoren im rezidivierten oder metastasierten Stadium an allen Patienten mit SCCHN 19,1 % (Tabelle 3-F). Von den 7.155 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, die hauptsächlich plattenepithelialer Natur sind, hatten 1.208 Patienten ein Progressionsereignis im Sinne eines Lokalrezidivs, Halslymphknotenrezidivs, einer Fernmetastasierung oder einer unspezifischen Progression (Progressionsrate =  $1.208 / 7.155 = 16,9\%$ ). Wegen synchroner Progressionsereignisse liegen die Summen der vier einzelnen Progressionsereignisse über 100 %. Bei mindestens 81 % bis 100 % der Progressionsereignisse handelt es sich um ein Rezidiv oder eine Metastasierung (siehe oben). Daher und aufgrund des Zulassungstexts (SCCHN mit Progression) wird die Progressionsrate von 16,9 % für die Berechnung des Anteils der Patienten mit Rezidiv oder Metastasierung verwendet. Zu dieser Progressionsrate wird der Anteil der Fernmetastasen bei Erstdiagnose von 2,2 % addiert, so dass sich insgesamt ein Anteil der Patienten mit Rezidiv oder Metastasierung von 19,1 % ergibt (55, 56).

Dieses Ergebnis wird durch die Daten des Tumorregisters Thüringen gestützt. Guntinas-Lichius et al., 2014 veröffentlichten entsprechende Daten zu 6.291 Patienten mit erstbehandelten Kopf-Hals-Tumoren (57). Insgesamt 5.274 Patienten wiesen ein Plattenepithelkarzinom auf. Bei 1.040 Patienten der Grundgesamtheit wurde im Verlauf ein Lokalrezidiv diagnostiziert (Lokoregionäre Rezidivrate =  $1.040 / 6.291 = 16,5\%$ ). Es wurde angenommen, dass die Rezidivrate unabhängig von der Tumorhistologie ist. Zum Anteil der Fernmetastasierung lassen sich aus den veröffentlichten Daten keine verwendbaren Angaben entnehmen.

Tabelle 3-F: Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren und Rezidiv oder Fernmetastasierung

Referenz	Beschreibung der Studienpopulation	Rate
Lang 2002	Retrospektive Registeranalyse von 7.633 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren; 1978 – 2001, Tumorregister München.	16,9% (Rezidiv, Fernmetastasierung) + 2,2% (Fernmetastasierung bei Erstdiagnose)
Zusätzlich dargestellte Daten		
Guntinas-Lichius 2014	Retrospektive Registeranalyse von 6.291 Patienten mit erstbehandelten Kopf-Hals-Tumoren; 1996 - 2011; Krebsregister Thüringen.	16,5% (Rezidiv)

Quellen: Eigene Darstellung basierend auf (55, 57).

Zur Berechnung der Zielpopulation wurden nun ausgehend von Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem SCCHN zunächst getrennt zwei Patientengruppen betrachtet (Abbildung 4):

1. Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem SCCHN, die bereits eine Platin-basierte Vortherapie erhalten haben.
2. Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem SCCHN und Progression während oder nach einer Platin-basierten Erstlinientherapie für das rezidivierte oder metastasierte Stadium.

### **Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem SCCHN und Platin-basierter Vortherapie**

Der nachfolgenden Schätzung liegt die Annahme zugrunde, dass der Anteil der Progressionsereignisse in den untersuchten Patientenpopulationen dem Anteil der Progressionen unter Platin entspricht. Die exakte Quantifizierung der Progressionen unter Platin ist kaum aus den Literaturdaten ableitbar, da Platin ein Bestandteil von verschiedenen Therapieoptionen (z.B. als adjuvante oder neoadjuvante Therapie, unterschiedliche Schemata der Kombination mit einer Radiotherapie) ist.

Der Anteil von Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem SCCHN und Platin-basierter Vortherapie liegt gemäß den Angaben des Tumorregisters Thüringens bei 29 %. Im Tumorregister Thüringens, das oben bereits beschrieben wurde, wird der Anteil aller Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, die im Rahmen der Ersttherapie eine Platin-basierte Therapie erhielten, mit 29 % angegeben (siehe Tabelle 3-G) (57).

Tabelle 3-G: Anteil der Patienten mit Platin-Vortherapie an Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem SCCHN (Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs)

Referenz	Beschreibung der Studienpopulation	Anteil mit Platin-basierter Vortherapie
Guntinas-Lichius 2014	Retrospektive Registeranalyse des Krebsregisters Thüringen von 6.291 Patienten mit erstbehandelten Kopf-Hals-Tumoren (1996 – 2011).	29%

Quellen: (57)

### **Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem SCCHN, die als Erstlinientherapie für das rezidivierte oder metastasierte Stadium eine Platin-basierte Therapie bekommen**

Der Anteil von Patienten, die eine Platin-basierte Erstlinientherapie für das rezidivierte oder metastasierte Stadium eines SCCHN erhalten, liegt gemäß publizierter Daten bei 41,4 % - 50,5 % (58, 59). Von der Untergrenze dieser Spanne werden für die nachfolgenden Rechenschritte 29 %-Punkte für den Anteil der Patienten mit Platin-basierter Vortherapie zunächst abgezogen, wie nachfolgend erläutert wird.

Die Obergrenze der Spanne von Patienten mit Platin-basierter Erstlinientherapie für das rezidivierte oder metastasierte SCCHN wird aus den Angaben eines Kongressabstracts entnommen (59). Französische, italienische, spanische und deutsche Ärzte der Fachbereiche HNO, Onkologie und Radiologie wurden zwischen Oktober und Dezember 2009 gebeten, die Behandlungsdaten von jeweils 7-10 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, die mit Chemo- oder Radiotherapie behandelt wurden, anzugeben. Insgesamt 256 Ärzte nahmen teil und übermittelten klinische Daten für 2.065 Patienten. Insgesamt wurden 845 Patienten mit rezidivierten oder metastasierten Kopf-Hals-Tumoren untersucht, davon erhielten 747 Patienten eine Erstlinientherapie. Von den 403 Patienten mit einer systemischen Chemotherapie erhielten 65 % eine Kombination mit Cetuximab (n=262), davon war die Kombination mit Cisplatin + 5-FU am häufigsten (41 %; n=107). 35 % erhielten andere Platin-basierte Kombinationschemotherapien (n=141). Von den 154 Patienten, die eine Monotherapie erhielten, bekamen 9 % Platin (n=14). Daraus ergibt sich eine Anzahl von 262 Patienten, die eine Platin-basierte Therapie erhielten. Weiterhin wurde angenommen, dass die 165 Patienten, die mit einer Chemoradiotherapie behandelt wurden, alle Platin erhielten. Daraus ergibt sich ein Anteil von  $(262+165) / 845 = 50,5 \%$  Patienten mit Platin-basierter Erstlinientherapie für das rezidivierte oder metastasierte Stadium (siehe Tabelle 3-H). Diese Daten überschätzen den wahren Anteil von Patienten mit Platin-basierter Erstlinientherapie womöglich, da Patienten mit einer Operation als Erstlinientherapie nicht in die Untersuchung miteinbezogen wurden. Darüber hinaus wurden die Angaben nicht direkt den Patientenakten entnommen, sondern stammen von den behandelnden Ärzten. Somit können sowohl eine Erinnerungsverzerrung (Recall-Bias) als auch ein Selektionsfehler nicht ausgeschlossen werden.

Die Untergrenze wird basierend auf einer weiteren Befragung abgeleitet (58). 62 Kliniken in Deutschland, Österreich und der Schweiz wurden zwischen November 2013 und Juli 2014 zur

Behandlungsroutine von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren befragt. 58 Kliniken gaben an, an eine systemische Erstlinientherapie anzubieten. Dabei bevorzugten 72,4 % der Kliniken das EXTREME-Schema als Erstlinientherapie und 20,7 % eine andere, Platin-basierte Therapie. Dementsprechend präferieren 93,1 % der Kliniken eine Platin-basierte Erstlinientherapie an. Als Anteil von Patienten, für die eine systemische Erstlinientherapie in Frage kommt, wird in der Befragung ein Mittelwert von 44,5 % angegeben. Daraus berechnet sich ein Anteil von  $44,5 \% \cdot 93,1 \% = 41,4 \%$  von Patienten mit Platin-basierter Erstlinientherapie (siehe Tabelle 3-H). Die Aussagekraft dieses Ergebnisses ist eingeschränkt, da dieser Publikation keine individuellen Patientendaten zugrunde liegen.

Tabelle 3-H: Anteil der Patienten mit Platin-basierter Erstlinientherapie für das rezidierte oder metastasierte Stadium

Referenz	Beschreibung der Studienpopulation	Anteil Platin-basierter Erstlinientherapie
Merlano 2010	Befragung von 256 Ärzten aus Frankreich, Deutschland, Spanien und Italien; 2009. Retrospektive Datenanalyse von 845 Patienten mit rezidierten oder metastasierten Kopf-Hals-Tumoren	50,5%
Laban 2016	Befragung von 62 Behandlungszentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz zu den Behandlungsstandards von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren.	41,4%

Quellen: (58, 59)

#### *Ermittlung der Unter- und Obergrenze für die nachfolgenden Schritte*

Sowohl die Gruppe der Patienten mit rezidiertem oder metastasiertem SCCHN und Platin-basierter Vortherapie (Gruppe 1) als auch die Gruppe der Patienten mit rezidiertem oder metastasiertem SCCHN, die als Erstlinientherapie für das rezidierte oder metastasierte Stadium eine Platin-basierte Therapie bekommen (Gruppe 2), geht von Patienten mit rezidiertem oder metastasiertem SCCHN (Ausgangsgruppe) aus. Es ist unklar, inwieweit sich diese beiden Gruppen überschneiden. Daher wird mit einer Spanne für die beiden Extremwerte der Überschneidung folgendermaßen weitergerechnet: Für die Untergrenze wird von der geringeren Anzahl der Patienten der Gruppe 2 (Anteil 41,4 %) die Anzahl der Patienten der Gruppe 1 (Anteil 29 %) zunächst abgezogen (neue Gruppe 2 min; die Anteile der Gruppen 1 und 2 beziehen sich auf die Ausgangsgruppe). Die Untergrenze würde bedeuten, dass alle Patienten der Gruppe 2 bereits eine Platin-basierte Vortherapie hätten (maximale Überschneidung). Für die Obergrenze wird die höhere Anzahl der Patienten der Gruppe 2 (Anteil 50,5 %) ohne Abzug der Anzahl der Patienten der Gruppe 1 (Anteil 29 %) verwendet (neue Gruppe 2 max). Die Obergrenze würde bedeuten, dass keiner der Patienten der Gruppe 2 eine Platin-basierte Vortherapie hätte (keine Überschneidung). Der wahre Wert für die neue Gruppe 2 liegt wahrscheinlich näher an der Obergrenze als an der Untergrenze. In den nachfolgenden Schritten wird für die beiden Gruppen Gruppe 2 min und Gruppe 2 max jeweils die Anzahl der Patienten mit Progression während oder nach Platin-basierter Erstlinientherapie für das rezidierte oder metastasierte Stadium bestimmt und diese Anzahl jeweils zur Anzahl der Patienten der Gruppe 1 addiert.

## **Progression während oder nach Platin-basierter Erstlinientherapie für das rezidierte oder metastasierte Stadium**

Der Anteil der Tumoren mit Progress nach Platin-basierter Vortherapie wurde anhand der in der EXTREME-Studie publizierten PFS- und Gesamtüberleben (OS)-Daten des EXTREME-Schemas (Cetuximab in Kombination mit 5-FU und Cis- oder Carboplatin) abgeleitet (42, 60). Dieses Schema ist die bevorzugte Platin-basierte Therapieoption zur Erstlinienbehandlung für das rezidierte oder metastasierte Stadium. Dieses wird zum einen durch die Beschreibung im vorheriger Schritt verdeutlicht (siehe Ausführungen zu Laban 2016) und zum anderen durch die Leitlinienempfehlungen unterstrichen (1-3).

Zuerst wurden die Anteile der noch unter Risiko stehenden Patienten pro Monat aus den beiden Kaplan-Meier-Kurven (Chemotherapie + Cetuximab) für PFS bzw. Gesamtüberleben (OS) in der EXTREME-Studie mittels einer geeigneten Software ausgelesen. Diese Anteile wurden in Excel exportiert und daraus die Ereignisraten und die absoluten Zahlen für die Ereignisse Progression oder Tod (nachfolgend: PFS-Ereignis) und Tod sowie die absoluten Zahlen für die noch unter Risiko stehenden Patienten errechnet. Aus den absoluten Zahlen für die beiden Ereignisse wurden pro Monat die Zahlen für die neu hinzukommenden Ereignisse berechnet. Dann wurde die rohe Zahl der progredienten und gleichzeitig noch lebenden Patienten pro Monat aus den entsprechenden absoluten Zahlen errechnet. Der Annahme folgend, dass diese Patienten zum Progressionszeitpunkt der nächsten Therapielinie (hier Zweitlinientherapie) zugeführt werden, wurde die Zahl der Patienten unter Risiko jeweils um die Zahl der Zweitlinientherapiepatienten reduziert. Für diese „dynamische Population“ wurde die Zahl der neu hinzukommenden Toten pro Monat mittels der Ereignisraten für Tod berechnet. Die finale Zahl der progredienten und gleichzeitig noch lebenden Patienten pro Monat wurde aus der Differenz der Zahl für die neu hinzukommenden PFS-Ereignissen pro Monat und der Zahl der neu hinzukommenden Toten pro Monat berechnet. Diese finalen Zahlen pro Monat wurden kumuliert, so dass sich bis zum Monat 15 (letzter Zeitpunkt der PFS-Grafik) der Wert 147 ergab. Ausgehend von 222 Patienten zu Studienbeginn ergibt sich daraus ein Anteil von 66,22 % der Patienten, die eine Progression nach Platin-basierter Erstlinientherapie für das rezidierte oder metastasierte Stadium erleiden. Bei diesen Berechnungen wurden Zensurierungen unbeachtet gelassen, weil sie relativ selten sind (42, 60).

### **GKV-Patienten in der Zielpopulation**

Zur Berechnung der Anzahl der GKV (Gesetzlichen Krankenversicherung) -Patienten in der Zielpopulation wurde von einem Anteil von 86,94 % der GKV-Population an der Bevölkerung ausgegangen. Diese Angabe basiert auf 71,4 Mio. GKV-Versicherten mit Stand vom August 2016 laut KM1-Statistik (61) und den aktuellsten Angaben zur Einwohnerzahl in Deutschland am 31.12.2015 (82,17 Mio.) auf Basis des Zensus 2011 des Statistischen Bundesamtes (62).

### **Ableitung der Zielpopulation**

Ausgehend von der Spanne für die Anzahl Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren und den ermittelten Anteilen für die einzelnen Schritte wurde die Zielpopulation ermittelt (siehe Tabelle

3-I). Die GKV-Zielpopulation für Nivolumab wurde auf insgesamt 964 - 6.852 Patienten geschätzt. Ausgehend von der von BMS als valide angesehenen 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2017 als Obergrenze beträgt der Schätzer für die GKV-Zielpopulation für Nivolumab insgesamt 964 – 5.290 Patienten.

Tabelle 3-I: Ableitung der Zielpopulation

Population	n (Inzidenz) <sup>(1)</sup>	n (5-Jahres- Prävalenz + Inzidenz) <sup>(1)</sup>	Anteil <sup>(2)</sup>	Referenz
Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren	17.757	75.180		Tabelle 3-D
Patienten mit SCCHN	15.608	66.083	87,9%	Krebs in Hessen 2015; Krebs in Schleswig- Holstein 2014; Krebs in Niedersachsen 2016
Patienten mit rezidiertem oder metastasiertem SCCHN (= Patienten mit SCCHN mit Progression)	2.981	12.622	19,1%	Lang 2002; Guntinas- Lichius 2014
<i>Patienten mit rezidiertem oder metastasiertem SCCHN und Platin-basierter Vortherapie</i>	865	3.660	29%	<i>Guntinas- Lichius 2014</i>
Patienten mit rezidiertem oder metastasiertem SCCHN mit systemischer Platin-basierter Erstlinientherapie	370	6.374	41,4% <sup>(3)</sup> - 50,5%	Merlano 2010; Laban 2016
<i>Patienten mit rezidiertem oder metastasiertem SCCHN mit Progression nach systemischer Platin-basierter Erstlinientherapie</i>	245	4.221	66,22%	<i>Vermorken 2008</i>
Patienten mit rezidiertem oder metastasiertem SCCHN mit Progression während oder nach Platin <sup>(4)</sup>	1.109 (865 + 245)	7.881 (3.660 + 4.221)		
<b>GKV-Patienten in der Zielpopulation</b>	<b>964</b>	<b>6.852</b>	86,9%	BMG 2016, Statistisches Bundesamt 2016

(1) Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation n wird als Spanne ausgehend von der Inzidenz für das Jahr 2017 und der Summe aus der 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2016 und der Inzidenz für das Jahr 2017 für Kopf-Hals-Tumoren dargestellt. Abweichung in der Summenbildung ist durch Rundung der Anzahl Patienten bedingt. Die Anzahl der Patienten wurde mit ungerundeten Anteilen berechnet.

(2) Der Anteil der Patienten bezieht sich immer auf die Population aus dem vorherigen Schritt (Ausnahme: Der Anteil der „Patienten mit rezidiertem oder metastasiertem SCCHN mit systemischer Platin-basierter Erstlinientherapie“ bezieht sich auf „Patienten mit rezidiertem oder metastasiertem SCCHN (= Patienten mit SCCHN mit Progression)“.

(3) Von der Untergrenze dieser Spanne (Anteil 41,4%) werden für die nachfolgenden Rechenschritte 29%-Punkte für den Anteil der Patienten mit Platin-basierter Vortherapie zunächst abgezogen.

(4) Zielpopulation; Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) entsprechen klinisch Patienten mit rezidiertem oder metastasiertem SCCHN mit Progression während oder nach Platin (siehe Abschnitt 3.1)

BMG = Bundesministerium für Gesundheit; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung;  
SCCHN = Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs

Quelle: Eigene Berechnung basierend auf (5-7, 42, 55-62)

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Nivolumab	Erwachsene Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin	Beträchtlich	964 – 6.852
SCCHN = Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Anhand der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz von Kopf-Hals-Tumoren und weiterer relevanter Informationen (Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4) wurde die jeweilige Anzahl erwachsener Patienten in der GKV im vorliegenden Anwendungsgebiet ermittelt (Tabelle 3-I). Ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen liegt für die gesamte Patientengruppe vor (Modul 4, Abschnitt 4.4.3). Somit gibt es einen Zusatznutzen von Nivolumab für alle 964 bis 6.852 Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen

*berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Zur Bearbeitung der Abschnitte 3.2.1 -3.2.5 wurden verschiedene Recherchen durchgeführt. Die Informationen zur Erkrankung, zur Charakterisierung der Zielpopulation und zum therapeutischen Bedarf wurden folgenden öffentlichen und allgemein anerkannten Quellen entnommen:

- World Health Organisation (WHO, [www.who.int](http://www.who.int))
- Robert-Koch-Institut (RKI, [www.rki.de](http://www.rki.de))
- Statistisches Bundesamt ([www.destatis.de](http://www.destatis.de))
- Gesundheitsberichterstattung des Bundes ([www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de))

Zudem erfolgte zu gezielten Fragestellungen eine Literaturrecherche über entsprechende Schlagwörter in der internetbasierten Datenbank Medline auf der Suchplattform [www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov). Die in Abschnitt 3.1 identifizierten Leitlinie wurden benutzt. In der Regel wurde qualitativ hochwertige Volltextliteratur herangezogen. Weiterhin wurde Lehrbuchwissen verwendet.

Im Rahmen der Informationsbeschaffung für die allgemeinen epidemiologischen Daten zur Inzidenz und Prävalenz von Kopf-Hals-Tumoren in Deutschland wurde eine strukturierte Internetrecherche auf den Homepages von Institutionen mit allgemein anerkannten Quellen zur Gesundheitsberichterstattung in Deutschland durchgeführt. Die Internetrecherche umfasste Suchen u.a. in den epidemiologischen und statistischen Datenbanken des RKI und des Statistischen Bundesamtes (Destatis).

Für die Prognose von Inzidenz und Prävalenz von Kopf-Hals-Tumoren der nächsten 5 Jahre (2018 bis 2022) wurden Daten des RKI für eine lineare Regression zur Abbildung des jeweiligen zukünftigen Trends bei Inzidenz und Prävalenz herangezogen. Die Berechnungen wurden mit dem Programm Microsoft® Office Excel® 2007 durchgeführt.

Für die Erhebung der epidemiologischen Daten erfolgte zusätzlich eine Handsuche über das Internet auf den Seiten der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., der Krebsregister der Länder, der DKG und des Deutschen Krebsforschungszentrums. Die Angaben zum Anteil von Rezidiven und Fernmetastasierung, sowie zur Therapie und Vorbehandlung von Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem SCCHN wurden aus

publizierten Studien entnommen, die mittels einer gezielten Literaturrecherche auf der Suchplattform [www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov) identifiziert wurden.

Zur Berechnung der GKV-Patienten in der Zielpopulation wurden weiterhin die Mitgliederanzahlen der GKV-Versicherten des Bundesministeriums für Gesundheit verwendet, die als öffentliche Statistik (KM1-Statistik) zugänglich ist. Zusätzlich wurden die Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung aus dem Jahr 2015 des Statistischen Bundesamtes herangezogen. Auf die Verwendung der vorgegebenen Quelle: [http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf) wurde verzichtet, da die aktuellsten Daten zum Anteil der GKV-Versicherten aus dem Jahr 2016 herangezogen werden sollten.

Alle herangezogenen Quellen sind im Abschnitt 3.2.7 referenziert; bei verwendeten Datenbanken wurde zusätzlich der Zugriffszeitpunkt vermerkt.

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Gregoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Felip E, Group E-E-EGW. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2010;21 Suppl 5:v184-6.
2. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. Mundhöhlenkarzinom "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms". Berlin. 2012. Available from: [http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx\\_sbdownloader/S3-Mundhoehlenkarzinom-OL-Langversion.pdf](http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/S3-Mundhoehlenkarzinom-OL-Langversion.pdf).
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Head and Neck Cancers, Version 2.2016 – October 11, 2016. 2016. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp).
4. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. Krebs in Deutschland 2011/2012. Berlin. 2015. Available from: [http://www.gekid.de/Doc/krebs\\_in\\_deutschland\\_2015.pdf](http://www.gekid.de/Doc/krebs_in_deutschland_2015.pdf).
5. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2015, Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2011. Hessen: Hessisches Ministerium für Soziales und Integration; 2015.
6. Pritzkeleit R. Krebs in Schleswig-Holstein, Band 10, Inzidenz und Mortalität in den Jahren 2009 bis 2011. Lübeck: Krebsregister Schleswig-Holstein — Institut für

- Krebsepidemiologie e.V.; 2014. Available from: [http://www.krebsregister-sh.de/berichte/kish2014\\_web.pdf](http://www.krebsregister-sh.de/berichte/kish2014_web.pdf).
7. Registerstelle des EKN. Krebs in Niedersachsen 2013. Hannover: Registerstelle des Epidemiologischen Krebsregisters Niedersachsen (EKN) im Auftrag des niedersächsischen Ministeriums für Soziales, Gesundheit und Gleichstellung; 2016. Available from: <http://www.krebsregister-niedersachsen.de/dateien/jahresberichte/JB2013/EKN%20JB2013%20Gesamtbericht.pdf>.
  8. Wang X, Luo Y, Li M, Yan H, Sun M, Fan T. Management of salivary gland carcinomas - a review. *Oncotarget*. 2017;8(3):3946-56.
  9. Wittekind C, Meyer H-J. Kopf- und Halstumoren. In: Wittekind C, Meyer H-J, editors. TNM Klassifikation maligner Tumoren. 7. Weinheim: Wiley-VCH Verlag; 2012. p. 23-59.
  10. Chan AT, Gregoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Hui EP, Leung SF, et al. Nasopharyngeal cancer: EHSN-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2012;23 Suppl 7:vii83-5.
  11. Chan AT. Nasopharyngeal carcinoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2010;21 Suppl 7:vii308-12.
  12. Yogi V, Singh OP. Induction followed with concurrent chemo radiotherapy in advanced head & neck cancer. *Journal of cancer research and therapeutics*. 2005;1(4):198-203.
  13. Cho BC, Keum KC, Shin SJ, Choi HJ, Lee YJ, Kim SH, et al. Weekly docetaxel in patients with platinum-refractory metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2009;65(1):27-32.
  14. Machiels JP, Haddad RI, Fayette J, Licitra LF, Tahara M, Vermorken JB, et al. Afatinib versus methotrexate as second-line treatment in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck progressing on or after platinum-based therapy (LUX-Head & Neck 1): an open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(5):583-94.
  15. Numico G, Merlano M. Second-line treatment with docetaxel after failure of a platinum-based chemotherapy in squamous-cell head and neck cancer. *Annals of Oncology*. 2002;13(2):331-3.
  16. Stewart JS, Cohen EE, Licitra L, Van Herpen CM, Khorprasert C, Soulieres D, et al. Phase III study of gefitinib compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck [corrected]. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(11):1864-71.
  17. Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, Koralewski P, Diaz-Rubio E, Rolland F, et al. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(16):2171-7.

18. Chaturvedi AK, Anderson WF, Lortet-Tieulent J, Curado MP, Ferlay J, Franceschi S, et al. Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(36):4550-9.
19. Joshi P, Dutta S, Chaturvedi P, Nair S. Head and neck cancers in developing countries. *Rambam Maimonides medical journal*. 2014;5(2):e0009.
20. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2005;14(2):467-75.
21. Conway DI, Petticrew M, Marlborough H, Berthiller J, Hashibe M, Macpherson LM. Socioeconomic inequalities and oral cancer risk: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *International journal of cancer*. 2008;122(12):2811-9.
22. McDonald JT, Johnson-Obaseki S, Hwang E, Connell C, Corsten M. The relationship between survival and socio-economic status for head and neck cancer in Canada. *Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhinolaryngologie et de chirurgie cervico-faciale*. 2014;43:2.
23. Johnson S, McDonald JT, Corsten MJ. Socioeconomic factors in head and neck cancer. *Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhinolaryngologie et de chirurgie cervico-faciale*. 2008;37(4):597-601.
24. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Journal of the National Cancer Institute*. 2007;99(10):777-89.
25. Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, Boccia S, Castellsague X, Chen C, et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2009;18(2):541-50.
26. Sturgis EM, Cinciripini PM. Trends in head and neck cancer incidence in relation to smoking prevalence: an emerging epidemic of human papillomavirus-associated cancers? *Cancer*. 2007;110(7):1429-35.
27. Annertz K, Anderson H, Palmer K, Wennerberg J. The increase in incidence of cancer of the tongue in the Nordic countries continues into the twenty-first century. *Acta otolaryngologica*. 2012;132(5):552-7.
28. Shiboski CH, Schmidt BL, Jordan RC. Tongue and tonsil carcinoma: increasing trends in the U.S. population ages 20-44 years. *Cancer*. 2005;103(9):1843-9.
29. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral oncology*. 2009;45(4-5):309-16.
30. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States.

- Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29(32):4294-301.
31. Gillison ML, Chaturvedi AK, Anderson WF, Fakhry C. Epidemiology of Human Papillomavirus-Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2015;33(29):3235-42.
  32. Heck JE, Berthiller J, Vaccarella S, Winn DM, Smith EM, Shan'gina O, et al. Sexual behaviours and the risk of head and neck cancers: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. International journal of epidemiology. 2010;39(1):166-81.
  33. National Cancer Institute. Head and Neck Cancers. Bethesda, MD: National Cancer Institute at the National Institutes of Health; 2017. Available from: <https://www.cancer.gov/types/head-and-neck/head-neck-fact-sheet#q3>.
  34. Ekhar V, Mahore D, Kapre G, Bokare B, Gawarle S. Clinicopathological Study of Nonsquamous Cell Malignancies of the Head and Neck. International Journal of Head and Neck Surgery. 2013;4(2):70-3.
  35. van der Linden N, Buter J, Pescott CP, Lalisang RI, de Boer JP, de Graeff A, et al. Treatments and costs for recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck in the Netherlands. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. 2016;273(2):455-64.
  36. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-175, Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA, Wirkstoff Nivolumab, Datum des Gespräches 08.02.2017; Niederschrift vom 02.03.2017. 2017.
  37. Colevas AD. Systemic Therapy for Metastatic or Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. Journal of National Comprehensive Cancer Network. 2015;13(5):e37-48.
  38. Vermorken JB, Specenier P. Optimal treatment for recurrent/metastatic head and neck cancer. Annals of Oncology. 2010;21 Suppl 7:vii252-61.
  39. Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippman SM, Hong WK. Head and neck cancer. The New England journal of medicine. 1993;328(3):184-94.
  40. IGES Institut. Delphi-Befragung zur Zweitlinientherapie von Kopf-Hals-Tumoren, Kurzbericht mit Auswertung der Delphi-Befragung. Berlin: IGES Institut GmbH; 2016.
  41. Echarri MJ, Lopez-Martin A, Hitt R. Targeted Therapy in Locally Advanced and Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (LA-R/M HNSCC). Cancers. 2016;8(3).
  42. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. The New England journal of medicine. 2008;359(11):1116-27.
  43. medac. Fachinformation Methotrexat HC 1000 mg Lösung medac Methotrexat HC 5000 mg Lösung medac; Stand: Januar 2015. Hamburg: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH; 2015. Available from: <https://www.fachinfo.de>.

44. PFIZER. Fachinformation Docetaxel Hospira 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Juni 2016. Berlin: PFIZER PHARMA GmbH; 2016. Available from: <http://fachinformation.srz.de/pdf/pfizerpharma/docetaxelhospira10mgml.pdf>.
45. Accord. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Fluorouracil Accord 50 mg/ml Injektions-/ Infusionslösung; Stand: April 2016. Middlesex, UK: Accord Healthcare Limited; 2016. Available from: [http://accord-healthcare.de/fileadmin/user\\_upload/Produkte/fachinformationen/aktuell\\_20160622/FI\\_Fluorouracil\\_Accord\\_09.05.2016.pdf](http://accord-healthcare.de/fileadmin/user_upload/Produkte/fachinformationen/aktuell_20160622/FI_Fluorouracil_Accord_09.05.2016.pdf).
46. Bendalis. Fachinformation BENDA-5 FU 50 mg/ml; Stand: November 2013. Oberhaching: Bendalis GmbH; 2013. Available from: <https://www.fachinfo.de>.
47. Merck. Fachinformation Erbitux<sup>®</sup> 5 mg/ml Infusionslösung; Stand: Juni 2014. Darmstadt: Merck KGaA; 2014. Available from: <https://www.fachinfo.de>.
48. cell pharm. Fachinformation BLEO-cell<sup>®</sup> Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Stand: Februar 2014. Bad Vibel: cell pharm GmbH; 2014. Available from: <http://fachinformation.srz.de/pdf/cellpharm/bleo-cellpulverzurherstellungeinerinjektionsloesung.pdf>.
49. Loimu V, Makitie AA, Back LJ, Sintonen H, Rasanen P, Roine R, et al. Health-related quality of life of head and neck cancer patients with successful oncological treatment. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2014;272(9):2415-23.
50. European Medicines Agency. CHMP extension of indication variation assessment report. Invented name: OPDIVO. International non-proprietary name: nivolumab. Procedure No EMEA/H/C/003985/II/0017; 23.03.2017. 2017.
51. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage; Datenstand: 03. August 2016. 2016. Available from: [www.krebsdaten.de/abfrage](http://www.krebsdaten.de/abfrage).
52. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060. Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung; Erschienen am 28.04.2015. Artikelnummer: 5124202159005. Wiesbaden 2015. Available from: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060\\_5124202159004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060_5124202159004.pdf?__blob=publicationFile).
53. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ramucirumab. Vom 01. September 2016. 2016. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
54. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab. Vom 20. Oktober 2016. 2016. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
55. Lang S, Wollenberg B, Dellian M, Steuer-Vogt MK, Schwenzer K, Sautier W, et al. Clinical and epidemiological data of patients with malignomas of the head and neck. *Laryngo- rhino- otologie*. 2002;81(7):499-508.

56. Bristol-Myers Squibb. Eigene Berechnung zu Lang 2002. 2017.
57. Guntinas-Lichius O, Wendt TG, Kornetzky N, Buentzel J, Esser D, Boger D, et al. Trends in epidemiology and treatment and outcome for head and neck cancer: a population-based long-term analysis from 1996 to 2011 of the Thuringian cancer registry. *Oral oncology*. 2014;50(12):1157-64.
58. Laban S, Kimmeyer J, Knecht R, Hoffmann TK, Busch CJ, Veit JA, et al. Palliative treatment standards for head and neck squamous cell carcinoma : Survey of clinical routine in German-speaking countries. *Hno*. 2016;64(7):487-93.
59. Merlano MC, Vermorken JB, Wilke H, Bourhis J, Mesia R, Guigay J, et al., editors. First-line treatment patterns for recurrent and/or metastatic head and neck cancer (R/M HNC) in Europe. 2010 ASCO Annual Meeting; 2010: American Society of Clinical Oncology.
60. Bristol-Myers Squibb. Eigene Berechnung zu EXTREME. 2017.
61. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Monatswerte Januar-August 2016 (Ergebnisse der GKV-Statistik) KM1; Stand: 31. August 2016. 2016. Available from: <http://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>.
62. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011; Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011; Bevölkerungsstand 31.12.2015. Wiesbaden 2017. Available from: [https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus\\_Geschlecht\\_Staatsangehoerigkeit.html](https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html).

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Nivolumab	Erwachsene Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin	Zyklen: alle 2 Wochen 1-mal 3 mg/kg Körpergewicht parenteral	26	1
Cetuximab (1)	Erwachsene Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin	Zyklen: wöchentlich 1-mal 400 mg/m <sup>2</sup> KOF initial, danach wöchentlich 1-mal 250 mg/m <sup>2</sup> KOF parenteral <sup>(2)</sup>	52	1
MTX (2)	Erwachsene Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin	Zyklen: wöchentlich 1-mal 40 – 60 mg/m <sup>2</sup> KOF parenteral	52	1
Cisplatin (3, 4)	Erwachsene Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin	Zyklen: <u>Monotherapie:</u> wöchentlich 1-mal 100 mg/m <sup>2</sup> KOF parenteral  <u>Kombinationstherapie:</u> alle 3 Wochen 1-mal 100 mg/m <sup>2</sup> KOF parenteral an Tag 1 eines Therapiezyklus  <u>Induktionschemotherapie in Kombination mit Docetaxel und 5-FU, gefolgt von Chemoradiotherapie:</u> alle 3 Wochen 1-mal 100 mg/m <sup>2</sup> KOF parenteral an Tag 1 eines Therapiezyklus (insgesamt 3 Zyklen)  <u>Induktionschemotherapie in Kombination mit Docetaxel und 5-FU, gefolgt von Radiotherapie:</u>	<u>Monotherapie:</u> 52  <u>Kombinations- therapie:</u> 17  <u>Induktions- chemotherapie:</u> 3  <u>Induktions- chemotherapie:</u> 4	<u>Monotherapie:</u> 1  <u>Kombinations- therapie:</u> 1  <u>Induktions- chemotherapie:</u> 1  <u>Induktions- chemotherapie:</u> 1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		alle 3 Wochen 1-mal 75 mg/m <sup>2</sup> KOF parenteral an Tag 1 eines Therapiezyklus (insgesamt 4 Zyklen)		
Carboplatin (5)	Erwachsene Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin	Zyklen: alle 4 Wochen 1-mal 400 mg/m <sup>2</sup> KOF parenteral <sup>(1), (2)</sup>	13	1
Docetaxel (4)	Erwachsene Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin	Zyklen: <u>Induktionschemotherapie in Kombination mit Cisplatin und 5-FU, gefolgt von Chemoradiotherapie:</u> alle 3 Wochen 1-mal 75 mg/m <sup>2</sup> KOF parenteral an Tag 1 eines Therapiezyklus (insgesamt 3 Zyklen)	<u>Induktionschemotherapie:</u> 3	<u>Induktionschemotherapie:</u> 1
		<u>Induktionschemotherapie in Kombination mit Cisplatin und 5-FU, gefolgt von Radiotherapie:</u> alle 3 Wochen 1-mal 75 mg/m <sup>2</sup> KOF parenteral an Tag 1 eines Therapiezyklus (insgesamt 4 Zyklen)	<u>Induktionschemotherapie:</u> 4	<u>Induktionschemotherapie:</u> 1
5-FU (4, 6)	Erwachsene Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin	Zyklen: <u>Kombinationstherapie mit Cisplatin:</u> alle 3 Wochen 5-mal 1.000 mg/m <sup>2</sup> KOF parenteral an den Tagen 1 – 5 eines Therapiezyklus	<u>Kombinationstherapie:</u> 17	<u>Kombinationstherapie:</u> 5
		<u>Kombinationstherapie mit Carboplatin:</u> alle 3 Wochen 4-mal 1.000 mg/m <sup>2</sup> KOF parenteral an den Tagen 1 – 4 eines Therapiezyklus	<u>Kombinationstherapie:</u> 17	<u>Kombinationstherapie:</u> 4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		<u>Induktionschemotherapie in Kombination mit Cisplatin und Docetaxel, gefolgt von Chemoradiotherapie:</u> alle 3 Wochen 4-mal 1.000 mg/m <sup>2</sup> KOF parenteral an den Tagen 1 – 4 eines Therapiezyklus (insgesamt 3 Zyklen)	<u>Induktionschemotherapie:</u> 3	<u>Induktionschemotherapie:</u> 4
		<u>Induktionschemotherapie in Kombination mit Cisplatin und Docetaxel, gefolgt von Radiotherapie:</u> alle 3 Wochen 5-mal 750 mg/m <sup>2</sup> KOF parenteral an den Tagen 1 – 5 eines Therapiezyklus (insgesamt 4 Zyklen)	<u>Induktionschemotherapie:</u> 4	<u>Induktionschemotherapie:</u> 5
Bleomycin (7)	Erwachsene Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin	Zyklen: wöchentlich 1- bis 2-mal 10 – 15 mg/m <sup>2</sup> KOF parenteral bis zu einer kumulativen Gesamtdosis von 400 mg <sup>(2)</sup> oder alle 3 bis 4 Wochen 4- bis 7-mal 10 – 15 mg/m <sup>2</sup> KOF parenteral; Bestimmung der Höchstdosis über das Auftreten einer Stomatitis. <sup>(2)</sup>	1          13 – 17	14 – 21          4 – 7
5-FU = 5-Fluorouracil; KOF = Körperoberfläche; MTX = Methotrexat; SCCHN = Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (1) Dosisreduktion lt. Fachinformation: Bei Patienten mit Risikofaktoren (Vorbehandlung mit myelosuppressiv wirksamen Medikamenten und/oder Strahlentherapie, deutlich herabgesetzter Allgemeinzustand) sollte die Anfangsdosis auf 300 – 320mg/m <sup>2</sup> KOF parenteral herabgesetzt werden (5) (2) Hinsichtlich der Anwendung als Monotherapie gegenüber der Anwendung in der vorliegend zudem betrachteten Kombinationstherapie ergeben sich keine Unterschiede.				
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Nachfolgend werden zuerst die Beschreibung und die GKV-Kosten der nicht-medikamentösen ZVT Strahlentherapie und Salvage-Operation dargestellt und danach die GKV-Kosten für Nivolumab und die medikamentösen ZVT entsprechend der Vorgabe abgeleitet.

### **Vorgehensweise zur Berechnung der GKV-Kosten von Strahlentherapie und Salvage-Operation**

#### Beschreibung von Strahlentherapie und Salvage-Operation im Anwendungsgebiet

Der G-BA hat eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes (Chemotherapie, Strahlentherapie und/oder Operation) als ZVT definiert. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt nach Auffassung des G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet die Resektion und/oder Strahlentherapie mit nicht-kurativer Zielsetzung in Betracht (8). Der G-BA führt aus, dass „lokoregionäre Rezidive umfasst sein können, die sowohl resektabel als auch nicht-resektabel sind. Aus der vorliegenden Evidenz ergibt sich, dass neben der Chemotherapie bei Patienten mit resektablen lokoregionären Rezidiv unter gründlicher individueller Abwägung von Behandlungsrisiken und Behandlungserfolg zur Minderung der Symptomlast im palliativen Therapie-Setting Salvage-Operationen durchgeführt werden können und bei Patienten mit nicht-resektablen lokoregionären Rezidiven eine Zweitbestrahlung erfolgen kann.“ (9)

Die nachfolgende Tabelle 3-J stellt die relevanten, in der S3-Leitlinie zum Mundhöhlenkarzinom empfohlenen therapeutischen Maßnahmen zur Behandlung des lokoregionären Rezidivs dar (10).

Tabelle 3-J: Relevante empfohlene Maßnahmen zur Behandlung des lokoregionären Rezidivs basierend auf der S3-Leitlinie für das Mundhöhlenkarzinom

<b>Maßnahme</b>	<b>Empfehlung</b>
<b>Strahlentherapie</b>	
Zweitbestrahlung	Bei bereits bestrahlten Patienten mit einem nicht-resektablen lokoregionären Rezidiv sollte eine Zweitbestrahlung mit ggf. kurativer Intention in Betracht gezogen werden. Die Bestrahlung sollte nur in einer Einrichtung mit adäquater Expertise und idealerweise innerhalb einer klinischen Therapiestudie erfolgen. (Empfehlungsgrad B, Level of Evidence 3)
<b>Interventionelle Verfahren</b>	
Salvage-Operation	Eine Salvage-Operation sollte bei allen Patienten mit einem resektablen lokoregionären Rezidiv nach vorausgegangener Strahlentherapie oder Operation in Erwägung gezogen werden. Der Eingriff sollte nur durch ein erfahrenes chirurgisches Team mit umfangreichen Möglichkeiten der Rekonstruktion und in einer Einrichtung mit einer geeigneten intensivmedizinischen Einrichtung durchgeführt werden. (Empfehlungsgrad B, Level of Evidence 3)

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf der S3-Leitlinie für das Mundhöhlenkarzinom (10)

Zur Häufigkeit für den Einsatz der empfohlenen Maßnahmen, besonders in der nicht-kurativen Behandlungssituation, liegen keine verlässlichen Daten vor. Gerade die Entscheidung über die geeignete Behandlungsmaßnahme beim lokalen Tumorrezidiv sollte auf der Basis der individuellen Situation des Patienten getroffen werden, wobei das Stadium des Tumorrezidivs und seine potentielle Resektabilität, die vorausgegangene Behandlung, die wahrscheinliche Effektivität der Therapie in Abwägung ihrer Risiken und ihrer Auswirkungen auf die Lebensqualität, die allgemeine körperliche Verfassung und der Wunsch des Patienten berücksichtigt werden muss (10). Nicht-medikamentöse Verfahren spielen im vorliegenden Anwendungsgebiet in der klinischen Praxis eine untergeordnete Rolle (siehe Abschnitt 3.1.2) und werden mit nicht-kurativer Zielsetzung durchgeführt.

#### Auswahl der Verfahren der Strahlentherapie

In der S3-Leitlinie für das Mundhöhlenkarzinom und in den aktuellen interdisziplinären Empfehlungen von Stasche et al. (2016) zur Therapie von Kopf-Hals-Tumoren werden die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) und die 3D-Hochvoltstrahlentherapie (3D-CRT) als Verfahren in der Strahlentherapie zur Behandlung von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren angeführt (10, 11). Die IMRT erlaubt hierbei eine höhere Präzision und bessere Schonung von Risikoorganen als die 3D-CRT (11).

Entsprechend den Empfehlungen in der S3-Leitlinie für das Mundhöhlenkarzinom kann die Gesamtdosis der Strahlentherapie in der Regel in mehreren Einzeldosen entweder konventionell fraktioniert (1,8-2,0 Gy täglich, 5 x pro Woche, wöchentliche Gesamtdosis ca. 10 Gy) oder hyperfraktioniert (1,1-1,2 Gy, 2 x täglich, 5 x pro Woche, wöchentliche Gesamtdosis ca. 10 Gy) verabreicht werden. Die Gesamtdosis der Strahlentherapie beim nicht-resektablen lokoregionären Rezidiv sollte 60-70 Gy betragen (10, 11).

Für die GKV-Kostenberechnung der Strahlentherapie als nicht-medikamentöse ZVT mit nicht-kurativer Zielsetzung wurden die IMRT und die 3D-CRT mittels Linearbeschleuniger als Verfahren ausgewählt. In der ambulanten Versorgung werden diese beiden Verfahren gleichermaßen abgerechnet entsprechend den strahlentherapeutischen Gebührenordnungspositionen (GOP) im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) (12).

Für die IMRT und 3D-CRT wurden die entsprechenden Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS-Codes, Version 2016) identifiziert (vgl. Tabelle 3-K): (13)

- 8-522.9 Linearbeschleuniger, intensitätsmodulierte Radiotherapie,
- 8-522.b Linearbeschleuniger bis zu 6 MeV Photonen oder schnelle Elektronen, 3D-geplante Bestrahlung
- 8-522.d Linearbeschleuniger mehr als 6 MeV Photonen oder schnelle Elektronen, 3D-geplante Bestrahlung

Im German Diagnosis Related Groups (Diagnosebezogene Fallgruppen, DRG)-Browser 2014\_2015 (G-DRG-Browser Version 2016.1) des Instituts für das Entgeltsystem im

Krankenhaus (InEK) (14) mit den nach G-DRG-Version 2014/2015 gegroupten Daten (Datenstand 31.05.2015) wurde unter Eingabe der entsprechenden OPS-Codes die DRG „D19Z Strahlentherapie bei Krankheiten und Störungen des Ohres, der Nase, des Mundes und des Halses, mehr als ein Belegungstag, mehr als 10 Bestrahlungen“ als relevante DRG für die GKV-Kostenberechnung eingeschlossen (vgl. Tabelle 3-K).(14)

Folgende DRG wurden ausgeschlossen:

- D20Z, Grund: Abrechnung nur für bis zu 10 Bestrahlungen
- D25A, Grund: Abrechnung für Strahlentherapie mit operativen Eingriff

#### Auswahl der Verfahren der Salvage-Operation

Gemäß der S3-Leitlinie für das Mundhöhlenkarzinom kann eine Salvage-Operation bei Patienten mit einem resektablen lokoregionären Rezidiv nach vorausgegangener Strahlentherapie oder Operation unter Berücksichtigung der individuellen Situation des Patienten in Erwägung gezogen werden (10). Hierbei wird auf eine retrospektive Kohortenstudie von Agra et al. (2003) verwiesen, die die Häufigkeit von postoperativen Komplikation nach einer en-bloc Salvage-Operation bei Patienten mit rezidierten Kopf-Hals-Tumoren mit plattenepithelialer Histologie analysierte (15). Diese Studie wurde verwendet, um die Arten der operativen Eingriffe im Rahmen einer Salvage-Operation zu bestimmen. In die Studie wurden 124 Patienten eingeschlossen mit Primärtumoren an folgenden Körperstellen: Lippe (n=6), Mundhöhle (n=55), Oropharynx (n=31), Larynx (n=24) und Hypopharynx (n=8). Bei den eingeschlossenen Patienten wurden insgesamt 179 operative Eingriffe durchgeführt: Partielle Glossektomien (n=22) Glossomandibulektomien (n=48), Buccopharyngealektomien (n=7), Commando procedures (COMBined MANDibulektomie und Neck Dissection Operationen, n=55) ausgedehnte Resektionen im Oropharynx via paramedianer Mandibulektomie (n=10), Laryngektomien horizontal supraglottisch (n=5), komplette Laryngektomien oder Pharyngolaryngektomien (n=28) und komplette Glossolaryngektomien (n=4). Zudem wurden radikale Neck dissections oder selektive Neck dissections durchgeführt. Die Rekonstruktion erfolgte bei diesen Patienten mittels primären Verschlusses (36,3 %), lokalen Lappen (13,7 %), myokutanen Lappen (46,8 %) oder freien Lappen (3,2 %) (15). Für die GKV-Kostenberechnung der Salvage-Operation als nicht-medikamentöse ZVT in der nicht-kurativen Behandlungssituation wurden die oben genannten operativen Eingriffe betrachtet. Für diese Verfahren wurden die entsprechenden OPS-Codes (Version 2016) identifiziert (vgl. Tabelle 3-K): (13)

Im G-DRG-Browser 2014\_2015 (Version 2016.1) (14) wurden unter Eingabe der entsprechenden OPS-Codes folgende für die GKV-Kostenberechnung relevante DRG eingeschlossen: D02A, D02B, D24A, D24B, D25A, D25B, D33Z und D09Z (vgl. Tabelle 3-K) (14).

- D02A: Komplexe Resektionen mit Rekonstruktionen an Kopf und Hals mit komplexem Eingriff oder mit Kombinationseingriff mit äußerst schweren Komplikationen oder Komorbiditäten (CC)
- D02B: Komplexe Resektionen mit Rekonstruktionen an Kopf und Hals ohne komplexen Eingriff, ohne Kombinationseingriff mit äußerst schweren CC
- D24A: Komplexe Hautplastiken und große Eingriffe an Kopf und Hals mit äußerst schweren CC oder mit Kombinationseingriff ohne äußerst schwere CC
- D24B: Komplexe Hautplastiken und große Eingriffe an Kopf und Hals ohne äußerst schwere CC, ohne Kombinationseingriff
- D25A: Mäßig komplexe Eingriffe an Kopf und Hals bei bösartiger Neubildung mit äußerst schweren CC oder Strahlentherapie mit operativem Eingriff
- D25B: Mäßig komplexe Eingriffe an Kopf und Hals bei bösartiger Neubildung ohne äußerst schwere CC
- D33Z: Mehrzeitige komplexe OR-Prozeduren bei Krankheiten und Störungen des Ohres, der Nase, des Mundes und des Halses
- D09Z: Tonsillektomie bei bösartiger Neubildung oder verschiedene Eingriffe an Ohr, Nase, Mund und Hals mit äußerst schweren CC

Folgende DRG wurden ausgeschlossen:

- D25D, D30A, D30B und D38Z, Grund: Abrechnung außer bei bösartiger Neubildung sowie Eingriffe an der Nase oder an den Nasennebenhöhlen
- D05A, D08A und D28Z, Grund: DRG sind nur bei Neck dissections kodiert worden, aber nicht bei Resektionen (Verfahren der Salvage-Operation)
- D15B und D12B, Grund: OPS-Codes für Resektionen (Verfahren der Salvage-Operation) sind fallanteilig unter 1 % kodiert worden.

Tabelle 3-K: OPS-Codes für Behandlungsverfahren der Strahlentherapie und Salvage-Operation und zugehörige DRG in MDC03: Krankheiten und Störungen des Ohres, der Nase, des Mundes und des Halses

Behandlungsverfahren	OPS-Code (Version 2016) im G-DRG-Browser 2014_2015	DRG	Kommentar
<b>Strahlentherapie</b>			
Hochvoltstrahlentherapie mit Linearbeschleuniger mit 3D-Technik oder IMRT	8-522.9 Linearbeschleuniger, IMRT	D19Z	
	8-522.b Linearbeschleuniger bis zu 6 MeV Photonen oder schnelle Elektronen, 3D-geplante Bestrahlung	D19Z	
	8-522.d Linearbeschleuniger mehr als 6 MeV Photonen oder schnelle Elektronen, 3D-geplante Bestrahlung	D19Z	
<b>Salvage-Operation</b>			
Partielle Glossektomie	5-251.00, 5-251.01, 5-251.02, 5-251.03, 5-251.0x Partielle Glossektomie transoral mit Rekonstruktion	D02A D02B D24A D24B D25A D25B	Hinw.: Die Art der Rekonstruktion ist in der 6. Stelle nach folgender Liste zu kodieren: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 Rekonstruktion mit gestieltem regionalen Lappen</li> <li>• 1 Rekonstruktion mit nicht vaskularisiertem Transplantat</li> <li>• 2 Rekonstruktion mit freiem mikrovasculär-anastomosierten Transplantat</li> <li>• 3 Rekonstruktion mit gestieltem Fernlappen</li> <li>• x Sonstige</li> </ul>
	5-251.10, 5-251.12, 5-251.13 Partielle Glossektomie durch temporäre Mandibulotomie mit Rekonstruktion	D02A D24A	
	5-251.20, 5-251.22, 5-251.23, 5-251.2x Partielle Glossektomie durch Pharyngotomie mit Rekonstruktion	D02A D02B D24A D24B	
	5-251.x0, 5-251.x2, 5-251.xx Partielle Glossektomie sonstige mit Rekonstruktion	D02A D24A D25B	
Glossomandibulektomie	5-252.32 Glossektomie mit Resektion der Mandibula, partiell ohne Kontinuitätsdurchtrennung mit Rekonstruktion	D02A	Hinw.: Die Art der Rekonstruktion ist in der 6. Stelle nach folgender Liste zu kodieren: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 Rekonstruktion mit gestieltem regionalen Lappen</li> <li>• 1 Rekonstruktion mit nicht vaskularisiertem Transplantat</li> <li>• 2 Rekonstruktion mit freiem mikrovasculär-anastomosierten Transplantat</li> <li>• 3 Rekonstruktion mit gestieltem</li> </ul>
	5-252.42 Glossektomie mit Resektion der Mandibula, partiell mit Kontinuitätsdurchtrennung mit Rekonstruktion	D02A	

Behandlungsverfahren	OPS-Code (Version 2016) im G-DRG-Browser 2014_2015	DRG	Kommentar
			Fernlappen • x Sonstige
Buccopharyngealektomie	5-278.00, 5-278.01, 5-278.02, 5-278.03, 5-278.0x Resektion der Wange transoral mit plastischer Rekonstruktion	D02A D24A D24B D25A D25B	Hinw.: Die Art der Rekonstruktion ist in der 6. Stelle nach folgender Liste zu kodieren: • 0 Rekonstruktion mit gestieltem regionalen Lappen • 1 Rekonstruktion mit nicht vaskularisiertem Transplantat
	5-278.12 Resektion der Wange durch temporäre Mandibulotomie mit plastischer Rekonstruktion	D02A	• 2 Rekonstruktion mit freiem mikrovaskulär-anastomosierten Transplantat
	5-278.20, 5-278.22, 5-278.23 Resektion der Wange mit Resektion der Mandibula, partiell ohne Kontinuitätsdurchtrennung mit plastischer Rekonstruktion	D02A D02B D24B D25B	• 3 Rekonstruktion mit gestieltem Fernlappen • 4 Rekonstruktion mit zwei freien mikrovaskulär-anastomosierten Transplantaten
	5-278.30, 5-278.32, 5-278.33 Resektion der Wange mit Teilresektion der Mandibula, mit Kontinuitätsdurchtrennung mit plastischer Rekonstruktion	D02A D02B D24A	• 5 Rekonstruktion mit einer Kombination aus gestielten und mikrovaskulär-anastomosierten Lappen
	5-278.42 Resektion der Wange mit Teilresektion der Maxilla mit plastischer Rekonstruktion	D02A	• x Sonstige
	5-278.x0, 5-278.x2, 5-278.x3, 5-278.xx Resektion der Wange sonstige mit plastischer Rekonstruktion	D02A D02B D24B D25B	
	5-277.00, 5-277.01, 5-277.02, 5-277.03, 5-277.0x Resektion des Mundbodens transoral mit plastischer Rekonstruktion	D02A D02B D24A D24B D25A D25B	Hinw.: Die Art der Rekonstruktion ist in der 6. Stelle nach folgender Liste zu kodieren: • 0 Rekonstruktion mit gestieltem regionalen Lappen • 1 Rekonstruktion mit nicht vaskularisiertem Transplantat
	5-277.10, 5-277.12, 5-277.13 Resektion des Mundbodens durch temporäre Mandibulotomie mit plastischer Rekonstruktion	D02A D25A	• 2 Rekonstruktion mit freiem mikrovaskulär-anastomosierten Transplantat • 3 Rekonstruktion mit gestieltem Fernlappen
	5-277.20, 5-277.21, 5-277.22, 5-277.23, 5-277.2x Resektion des Mundbodens mit	D02A D02B	• x Sonstige

Behandlungsverfahren	OPS-Code (Version 2016) im G-DRG-Browser 2014_2015	DRG	Kommentar
	Resektion der Mandibula, partiell ohne Kontinuitätsdurchtrennung mit plastischer Rekonstruktion	D24A D24B D25A D25B	
	5-277.30, 5-277.32, 5-277.33, 5-277.3x Resektion des Mundbodens mit Resektion der Mandibula, partiell mit Kontinuitätsdurchtrennung mit plastischer Rekonstruktion	D02A D02B D24A D24B D25A	
	5-277.x0, 5-277.x2, 5-277.x3, 5-277.xx Resektion des Mundbodens sonstige mit plastischer Rekonstruktion	D02A D02B D24A D24B D25B	
Commando procedure (COMBined MANDibulectomy and Neck dissection Operation)	5-772.21, 5-772.22, 5-772.23 Partielle und totale Resektion der Mandibula, Hemimandibulektomie mit Rekonstruktion	D02A D25B	Hinw.: Die Rekonstruktion ist in der 6. Stelle nach folgender Liste zu kodieren: • 0 Ohne Rekonstruktion • 1 Rekonstruktion mit nicht vaskularisierten Transplantat • 2 Rekonstruktion mit mikrovasculär-anastomosiertem Transplantat • 3 Alloplastische Rekonstruktion • x Sonstige
	5-772.31, 5-772.32 Partielle und totale Resektion der Mandibula, Mandibulektomie (sub-)total mit Rekonstruktion	D02A	
	5-772.42, 5-772.43 Partielle und totale Resektion der Mandibula, Mandibulektomie radikal (mit umgebendem Gewebe) mit Rekonstruktion	D02A	
Neck dissection (Halslymphknoten-ausräumung) Radikal (modifiziert, erweitert) Selektiv	5-403.10, 5-403.11, 5-403.12 Radikale zervikale Lymphadenektomie [Neck dissection]: Radikal 4, 5 und 6 Regionen	D02A D02B D24A D24B D25A	
	5-403.20, 5-403.21, 5-403.22 Radikale zervikale Lymphadenektomie [Neck dissection]: Radikal modifiziert 4, 5 und 6 Regionen	D02A D02B D24A D24B D25A D33Z	
	5-403.30, 5-403.31, 5-403.32, 5-403.x Radikale zervikale	D02A D02B	

Behandlungsverfahren	OPS-Code (Version 2016) im G-DRG-Browser 2014_2015	DRG	Kommentar
	Lymphadenektomie [Neck dissection]: Radikal erweitert 4, 5, 6 Regionen und sonstige	D24A D24B	
	5-403.00, 5-403.01, 5-403.02, 5-403.03, 5-403.04, 5-403.05 Radikale zervikale Lymphadenektomie [Neck dissection]: Selektiv (funktionell) 1, 2, 3, 4, 5 und 6 Regionen	D02A D02B D24A D24B D25A D25B D33Z	
Ausgedehnte Resektion im Oropharynx via paramedianer Mandibulektomie	5-272.3 Exzision des (erkrankten) harten und weichen Gaumens, radikal [En-bloc-Resektion], transmandibulär	D02A	
	5-281.2 Tonsillektomie (ohne Adenotomie) radikal, transoral	D02A D02B D09Z D24A D24B D25A D25B D33Z	
	5-281.3 Tonsillektomie (ohne Adenotomie) radikal, durch Pharyngotomie	D02A D24A D24B	
	5-296.34, 5-296.35 Radikale Resektion des Pharynx [Pharyngektomie], transmandibulär mit Rekonstruktion	D02A D02B	Hinw.: Die Art der Rekonstruktion ist in der 6. Stelle nach folgender Liste zu kodieren: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 Ohne Rekonstruktion</li> <li>• 1 Rekonstruktion mit lokaler Schleimhaut</li> <li>• 2 Rekonstruktion mit gestieltem regionalen Lappen</li> <li>• 3 Rekonstruktion mit nicht vaskularisiertem Transplantat</li> <li>• 4 Rekonstruktion mit freiem mikrovasculär-anastomosiertem Transplantat</li> <li>• 5 Rekonstruktion mit gestieltem Fernlappen</li> <li>• 6 Rekonstruktion mit freiem Darmtransplantat</li> <li>• 7 Rekonstruktion mit</li> </ul>

Behandlungsverfahren	OPS-Code (Version 2016) im G-DRG-Browser 2014_2015	DRG	Kommentar
			Magenhochzug • x Sonstige
Laryngektomie horizontal supraglottisch	5-301.0 Laryngektomie horizontal supraglottisch	D02A D24A D24B D25B	
Komplette Glossolaryngektomie	5-301.1 Laryngektomie horizontal supraglottisch mit Zungengrundresektion	D24A D24B D25A D25B	
Komplette Laryngektomie oder Pharyngolaryngektomie	5-303.01, 5-303.02, 5-303.04, 5-303.05 Einfache Laryngektomie	D02A D02B D24A D24B D25A D25B	Hinw.: Die Art der Rekonstruktion ist in der 6. Stelle nach folgender Liste zu kodieren: • 0 Ohne Rekonstruktion • 1 Rekonstruktion mit lokaler Schleimhaut • 2 Rekonstruktion mit gestieltem regionalen Lappen
	5-303.11, 5-303.12, 5-303.14, 5-303.15, 5-303.16 Laryngektomie mit Pharyngektomie	D02A D02B D24A D24B D25A D25B	• 3 Rekonstruktion mit nicht vaskularisiertem Transplantat • 4 Rekonstruktion mit freiem mikrovaskulär-anastomosiertem Transplantat • 5 Rekonstruktion mit gestieltem Fernlappen • 6 Rekonstruktion mit freiem Darmtransplantat • 7 Rekonstruktion mit Magenhochzug • x Sonstige
DRG = Diagnosebezogene Fallgruppen (Diagnosis Related Groups); IMRT = Intensitätsmodulierte Radiotherapie; MeV = Megaelektronenvolt; OPS = Operationen- und Prozedurenschlüssel			

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf den folgenden Quellen: Strahlentherapie: (10, 13, 14); Salvage-Operation: (10, 13-15)

### GKV-Kosten von Strahlentherapie und Salvage-Operation im Anwendungsgebiet

Die GKV-Kosten für die in der voranstehenden Tabelle 3-K aufgeführten Behandlungsverfahren wurden anhand öffentlich verfügbarer Quellen (InEK G-DRG-Browser und EBM der Kassenärztliche Bundesvereinigung) geschätzt (14, 16, 17)

Die Kosten der Zweitbestrahlung können sich patientenindividuell stark unterscheiden. Daher wurden in der nachfolgenden Betrachtung die minimalen und maximalen Kosten der

Zweitbestrahlung abgeschätzt, abhängig von der Inanspruchnahme im ambulanten und/oder stationären Versorgungssektor, Höhe der Gesamtstrahlendosis (60 Gy oder 70 Gy), der Art der Verabreichung der Einzelstrahlendosen (konventionelle Fraktionierung oder Hyperfraktionierung), der Inanspruchnahme ambulanter Leistungen nach strahlentherapeutischer Behandlung gemäß Richtlinie zur Strahlenschutzverordnung (EBM-Ziffer: 252147) sowie Anzahl der abzurechnenden Kostenpauschalen (EBM-Ziffer: 40840) im Zusammenhang mit der Bestrahlung mit einem Linearbeschleuniger bei bösartigen Erkrankungen (14, 17).

Um die obere Grenze der Kosten für die Strahlentherapie und die Kosten der Salvage-Operation abzubilden, wurden deren stationären Kosten betrachtet. Diese basieren auf Fallpauschalen (14).

Die nachfolgende Tabelle 3-L listet die einzelnen GKV-relevanten Kosten der therapeutischen Maßnahmen im Rahmen der Behandlung des lokoregionären Rezidivs in der nicht-kurativen Behandlungssituation auf (vgl. Tabelle 3-L):

Tabelle 3-L: Kosten der Strahlentherapie und Salvage-Operation im Rahmen der Behandlung des lokoregionären Rezidivs

Maßnahme	Kosten pro Maßnahme	Kosten pro Jahr / Gesamtkosten	Quelle	Kommentar
<b>Strahlentherapie</b>				
Zweitbestrahlung Minimum	1.883,90 €	1.883,90 €	(10-12, 17)	Ambulante Kosten für konventionell fraktionierte Bestrahlung mit 60 Gy Gesamtdosis (1,8-2,0 Gy täglich, 5 x die Woche => 30 Fraktionen) mit Linearbeschleuniger in 3D-Technik oder mit IMRT, rechnerunterstützte Bestrahlungsplanung über eine Behandlungsdauer von 6 Wochen sowie Abrechnung von Kostenpauschalen (EBM-Ziffern: 25211, 25321, 25323, 25342, 40840) plus ambulante Kosten für die ärztliche Kontrolle nach der Strahlenbehandlung (EBM-Ziffer 25214) aufgeführt

Maßnahme	Kosten pro Maßnahme	Kosten pro Jahr / Gesamtkosten	Quelle	Kommentar
Zweitbestrahlung Maximum	15.577,50 €	15.577,50 €	(10-12, 14, 16, 17)	Stationäre Kosten für D19Z über eine Behandlungsdauer von 3 Wochen (D19Z: mittlere Verweildauer 19,2 Tage) und anschließend ambulante Kosten für hyperfraktionierte Bestrahlung mit 70 Gy Gesamtdosis (1,1-1,2 Gy 2 x täglich, 5 x pro Woche => 30 Fraktionen) mit Linearbeschleuniger in 3D-Technik oder mit IMRT, rechnerunterstützte Bestrahlungsplanung über eine Behandlungsdauer von 3 Wochen (EBM-Ziffern: 25211, 25321, 25323, 25342, 40840) plus ambulante Kosten für die ärztliche Kontrolle nach der Strahlenbehandlung (EBM-Ziffer 25214) aufgeführt
<b>Operative Verfahren</b>				
Salvage-Operation	12.222,50 €	12.222,50 €	(10, 14-16)	Mit Fallzahlen gewichtete Kosten für D02A, D02B, D09Z, D24A, D24B, D25A, D25B, D33Z aufgeführt
EBM = Einheitlicher Bewertungsmaßstab, IMRT = Intensitätsmodulierte Radiotherapie				

Quelle: Eigene Berechnung basierend auf den angegebenen Quellen

### Vorgehensweise zur Berechnung der GKV-Kosten für Arzneimittel

Folgende Arzneimittel sind derzeit im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen: Cetuximab, MTX, Cisplatin, Carboplatin, Docetaxel, 5-FU und Bleomycin (siehe Abschnitt 3.1). Aus den Angaben in den jeweiligen Fachinformationen ergeben sich die in Tabelle 3-M dargestellten Therapieoptionen für das rezidierte oder metastasierte SCCHN mit Progression während oder nach Platin. Für die nachfolgenden Berechnungen werden zunächst die Rechenschritte getrennt für die jeweiligen Wirkstoffe dargestellt. Die Jahrestherapiekosten werden nachfolgend für die jeweils zugelassenen Therapieoptionen (bei Kombinationstherapien durch Addition der Kosten der einzelnen Wirkstoffe) dargestellt.

Zudem werden die Jahrestherapiekosten für die nicht zugelassenen, aber in der klinischen Praxis relevanten Monotherapien mit Cetuximab und Docetaxel berichtet.

Tabelle 3-M: Potentielle, zugelassene Therapieoptionen für das rezidierte oder metastasierte SCCHN mit Progression während oder nach Platin

Monotherapien	Kombinationstherapien
Cisplatin	Cetuximab + Cisplatin + 5-FU
Carboplatin	Cetuximab + Carboplatin + 5-FU
Bleomycin	Docetaxel + Cisplatin + 5-FU als Induktionschemotherapie, gefolgt von Chemoradiotherapie
MTX	Docetaxel + Cisplatin + 5-FU als Induktionschemotherapie, gefolgt von Radiotherapie
	Bleomycin + 5-FU
	Bleomycin + Cisplatin
	Bleomycin + Carboplatin
	Bleomycin + Cisplatin + 5-FU
	Bleomycin + Carboplatin + 5-FU
	5-FU + Cisplatin
	5-FU + Carboplatin

5-FU = 5-Fluorouracil; MTX = Methotrexat

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf den folgenden Fachinformationen: (1-7)

### Angaben zum Behandlungsmodus für Nivolumab

Die Angaben zum Behandlungsmodus für Nivolumab entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von Opdivo® (18). Die für Erwachsene empfohlene Dosis von Opdivo® beträgt 3 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion alle zwei Wochen. Eine Dosisescalation oder -reduktion wird nicht empfohlen. Eine Dosisverschiebung oder -unterbrechung kann aufgrund der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit erforderlich werden. Für die Berechnung wird von einer unveränderten Dosierung nach dem in der Fachinformation empfohlenen Anwendungsschema ausgegangen (18).

Für die Berechnung ergibt sich aus den Angaben in der Fachinformation ein Behandlungstag pro Zyklus. Eine maximale Anzahl von Zyklen wird nicht angegeben. Die Behandlung soll solange fortgeführt werden, wie ein klinischer Nutzen beobachtet wird oder bis die Behandlung vom Patienten nicht länger toleriert wird. Daher wird für die Berechnung die maximal mögliche Anzahl von 26 Zyklen pro Jahr angenommen.

### Angaben zum Behandlungsmodus für Cetuximab

Die Angaben zum Behandlungsmodus für Cetuximab entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von ERBITUX 5 mg/ml Infusionslösung (1). Cetuximab ist im vorliegenden Anwendungsgebiet in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie

zugelassen. Gemäß den Angaben im Abschnitt 5.1 der Fachinformation wird Cetuximab dabei in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin plus 5-FU-Infusionen verabreicht. Die Initialdosis von Cetuximab beträgt  $400 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche (KOF) wöchentlich 1-mal als intravenöse Infusion. Danach werden wöchentlich einmal Cetuximab  $250 \text{ mg/m}^2$  KOF als intravenöse Infusion verabreicht. Eine Dosisverschiebung oder -unterbrechung kann aufgrund der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit erforderlich werden. Für die Berechnung wird von einer unveränderten Dosierung nach dem in der Fachinformation empfohlenen Anwendungsschema ausgegangen (1).

Für die Berechnung ergibt sich aus den Angaben in der Fachinformation ein Behandlungstag pro Zyklus. Eine maximale Anzahl von Zyklen wird nicht angegeben. Die Behandlung soll bis zur Progression der Erkrankung fortgeführt werden. Daher wird für die Berechnung die maximal mögliche Anzahl von 52 Zyklen pro Jahr angenommen.

### **Angaben zum Behandlungsmodus für Methotrexat (MTX)**

Die Angaben zum Behandlungsmodus für MTX entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation (2). MTX ist zur palliativen Monotherapie von Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich im metastasierten Stadium oder bei Rezidiven zugelassen. Es werden  $40 - 60 \text{ mg/m}^2$  KOF MTX als intravenöse Bolusinjektion einmal wöchentlich verabreicht. Eine Dosisverschiebung oder -unterbrechung kann aufgrund der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit erforderlich werden. Für die Berechnung wird von einer unveränderten Dosierung nach dem in der Fachinformation empfohlenen Anwendungsschema ausgegangen (2).

Für die Berechnung ergibt sich aus den Angaben in der Fachinformation ein Behandlungstag pro Zyklus. Eine maximale Anzahl von Zyklen wird nicht angegeben. Daher wird für die Berechnung die maximal mögliche Anzahl von 52 Zyklen pro Jahr angenommen.

### **Angaben zum Behandlungsmodus für Cisplatin**

Die Angaben zum Behandlungsmodus für Cisplatin entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation für Cisplatin medac, da diese spezifische Angaben zur Behandlung von SCCHN enthält (3). Cisplatin kann beim rezidivierten oder metastasierten SCCHN als Mono- oder Kombinationstherapie angewandt werden.

- Monotherapie: Cisplatin  $100 \text{ mg/m}^2$  KOF einmal wöchentlich als intravenöse Infusion über 1 Stunde (3).
- Kombinationschemotherapie: Cisplatin  $100 \text{ mg/m}^2$  KOF einmal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 1 Stunde an Tag 1 eines Therapiezyklus (3).
- Induktionschemotherapie, gefolgt von Chemoradiotherapie: Docetaxel  $75 \text{ mg/m}^2$  KOF als 1-stündige intravenöse Infusion an Tag 1, gefolgt von Cisplatin  $100 \text{ mg/m}^2$  KOF als 30-minütige bis 3-stündige intravenöse Infusion an Tag 1 und 5-FU  $1.000 \text{ mg/m}^2$  KOF als intravenöse Dauerinfusion an den Tagen 1 – 4 eines Therapiezyklus. Dieses Regime

wird alle 3 Wochen für insgesamt 3 Zyklen verabreicht. Im Anschluss sollen die Patienten eine Chemoradiotherapie erhalten (4).

- Induktionschemotherapie, gefolgt von Radiotherapie: Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> KOF als 1-stündige intravenöse Infusion, gefolgt von Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> KOF als intravenöse Infusion über 1 Stunde an Tag 1, gefolgt von 5-FU 750 mg/m<sup>2</sup> KOF als intravenöse Dauerinfusion an den Tagen 1 – 5 eines Therapiezyklus. Dieses Regime wird alle 3 Wochen für insgesamt 4 Zyklen verabreicht. Im Anschluss sollen die Patienten eine Radiotherapie erhalten (4).

Eine Dosisverschiebung oder -unterbrechung kann aufgrund der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit erforderlich werden. Für die Berechnung wird von einer unveränderten Dosierung nach dem in der Fachinformation empfohlenen Anwendungsschema ausgegangen.

Für die Berechnung ergibt sich aus den Angaben in der Fachinformation ein Behandlungstag pro Zyklus. Eine maximale Anzahl von Zyklen wird nicht angegeben. Die Behandlung soll bis zur Progression der Erkrankung fortgeführt werden (3). Daher wird für die Berechnung die maximal mögliche Anzahl von 52 Zyklen für die Monotherapie bzw. 17 Zyklen für die Kombinationstherapie pro Jahr angenommen. Für die Induktionschemotherapie, gefolgt von Chemoradiotherapie, werden gemäß Fachinformation 3 Zyklen und für die Induktionschemotherapie, gefolgt von Radiotherapie, eine Anzahl von 4 Zyklen angenommen.

#### **Angaben zum Behandlungsmodus für Carboplatin**

Die Angaben zum Behandlungsmodus für Carboplatin entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation (5). Carboplatin wird allein oder in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Medikamenten bei der Behandlung von SCCHN eingesetzt. Die übliche Dosis beträgt einmal alle 4 Wochen 400 mg/m<sup>2</sup> KOF als intravenöse Kurzzeitinfusion. Eine Dosisverschiebung oder -unterbrechung kann aufgrund der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit erforderlich werden. Bei Patienten mit Risikofaktoren (Vorbehandlung mit myelosuppressiv wirksamen Medikamenten und/oder Strahlentherapie, deutlich herabgesetzter Allgemeinzustand) sollte die Anfangsdosis auf 300 – 320 mg/m<sup>2</sup> KOF herabgesetzt werden. Für die Berechnung wird von einer unveränderten Dosierung nach dem in der Fachinformation empfohlenen Anwendungsschema ausgegangen (5).

Für die Berechnung ergibt sich aus den Angaben in der Fachinformation ein Behandlungstag pro Zyklus. Eine maximale Anzahl von Zyklen wird nicht angegeben. Eine generelle zeitliche Begrenzung der Therapie ist nicht vorgesehen. Carboplatin sollte bei Nichtansprechen, Progression oder beim Auftreten nicht tolerierbarer Nebenwirkungen abgesetzt werden. Daher wird für die Berechnung die maximal mögliche Anzahl von 13 Zyklen pro Jahr angenommen.

#### **Angaben zum Behandlungsmodus für Docetaxel**

Die Angaben zum Behandlungsmodus für Docetaxel entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation (4). Docetaxel wird in Kombination mit Cisplatin und 5-FU für die

Induktionschemotherapie bei inoperablen lokal fortgeschrittenen SCCHN eingesetzt. Es werden in der Fachinformation zwei mögliche Behandlungsschemata angegeben:

- Induktionschemotherapie, gefolgt von Chemoradiotherapie: Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> KOF als 1-stündige intravenöse Infusion an Tag 1, gefolgt von Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> KOF als 30-minütige bis 3-stündige intravenöse Infusion an Tag 1 und 5-FU 1.000 mg/m<sup>2</sup> KOF als intravenöse Dauerinfusion an den Tagen 1 – 4 eines Therapiezyklus. Dieses Regime wird alle 3 Wochen für insgesamt 3 Zyklen verabreicht. Im Anschluss sollen die Patienten eine Chemoradiotherapie erhalten (4).
- Induktionschemotherapie, gefolgt von Radiotherapie: Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> KOF als 1-stündige intravenöse Infusion, gefolgt von Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> KOF als intravenöse Infusion über 1 Stunde an Tag 1, gefolgt von 5-FU 750 mg/m<sup>2</sup> KOF als intravenöse Dauerinfusion an den Tagen 1 – 5 eines Therapiezyklus. Dieses Regime wird alle 3 Wochen für insgesamt 4 Zyklen verabreicht. Im Anschluss sollen die Patienten eine Radiotherapie erhalten (4).

Eine Dosisverschiebung oder -unterbrechung kann aufgrund der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit erforderlich werden. Für die Berechnung wird von einer unveränderten Dosierung nach dem in der Fachinformation empfohlenen Anwendungsschema ausgegangen.

Für die Berechnung ergibt sich aus den Angaben in der Fachinformation ein Behandlungstag für Docetaxel pro Zyklus. Die maximale Anzahl von Zyklen beträgt 3 bzw. 4.

#### **Angaben zum Behandlungsmodus für 5-FU**

Die Angaben zum Behandlungsmodus für 5-FU entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation (6). 5-FU wird angewendet bei nicht vorbehandelten Patienten mit inoperablen lokal fortgeschrittenen SCCHN oder Lokalrezidiven und Fernmetastasierung. Grundsätzlich kann 5-FU in Mono- oder Kombinationstherapie verabreicht werden. Jedoch weist die Fachinformation auf Folgendes hin: „5-Fluorouracil wird vorzugsweise in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin angewendet“(19). Eine detaillierte Angabe zur Verabreichung der 5-FU-Kombinationstherapie wird in der Fachinformation BENDA-5 FU 50 mg/ml gegeben (6). Für das vorliegende Anwendungsgebiet werden die entsprechenden Empfehlungen für Lokalrezidive und Fernmetastasierung bei SCCHN übernommen. Hierbei wird 5-FU wie folgt verabreicht:

- 5-FU 1.000 mg/m<sup>2</sup> KOF als intravenöse Dauerinfusion über 24 Stunden an den Tagen 1 – 5 eines Therapiezyklus in Kombination mit Cisplatin. Dieser Zyklus wird alle 3 Wochen wiederholt (6).
- 5-FU 1.000 mg/m<sup>2</sup> KOF als intravenöse Dauerinfusion über 24 Stunden an den Tagen 1 – 4 eines Therapiezyklus in Kombination mit Carboplatin. Dieser Zyklus wird ebenfalls alle 3 Wochen wiederholt (6).

- Induktionschemotherapie, gefolgt von Chemoradiotherapie: Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> KOF als 1-stündige intravenöse Infusion an Tag 1, gefolgt von Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> KOF als 30-minütige bis 3-stündige intravenöse Infusion an Tag 1 und 5-FU 1.000 mg/m<sup>2</sup> KOF als intravenöse Dauerinfusion an den Tagen 1 – 4 eines Therapiezyklus. Dieses Regime wird alle 3 Wochen für insgesamt 3 Zyklen verabreicht. Im Anschluss sollen die Patienten eine Chemoradiotherapie erhalten (4).
- Induktionschemotherapie, gefolgt von Radiotherapie: Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> KOF als 1-stündige intravenöse Infusion, gefolgt von Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> KOF als intravenöse Infusion über 1 Stunde an Tag 1, gefolgt von 5-FU 750 mg/m<sup>2</sup> KOF als intravenöse Dauerinfusion an den Tagen 1 – 5 eines Therapiezyklus. Dieses Regime wird alle 3 Wochen für insgesamt 4 Zyklen verabreicht. Im Anschluss sollen die Patienten eine Radiotherapie erhalten (4).

Eine Dosisverschiebung oder -unterbrechung kann aufgrund der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit erforderlich werden. Für die Berechnung wird von einer unveränderten Dosierung nach dem in der Fachinformation empfohlenen Anwendungsschema ausgegangen.

Für die Berechnung ergeben sich aus den Angaben in der Fachinformation 4 bzw. 5 Behandlungstage pro Zyklus. Eine maximale Anzahl von Zyklen wird nicht angegeben. Die Behandlung soll bis zur Progression der Erkrankung fortgeführt werden. Daher wird für die Berechnung der Kombinationstherapie mit Cis- oder Carboplatin die maximal mögliche Anzahl von 17 Zyklen pro Jahr angenommen. Für die Berechnung der Induktionschemotherapien ergibt sich eine Anzahl von 3 bzw. 4 Zyklen.

Da die Fachinformation keine Dosierungsangabe für die 5-FU-Monotherapie macht und für Karzinome im Kopf-Hals-Bereich die Kombination mit Cisplatin empfohlen wird (6) und zugleich der G-BA in der Niederschrift des zweiten Beratungsgesprächs darauf hinweist, dass die Anwendung von 5-FU als Monotherapie zu begründen ist (8), wird im vorliegenden Anwendungsgebiet auf die Darstellung der 5-FU-Monotherapie als ZVT verzichtet.

### **Angaben zum Behandlungsmodus für Bleomycin**

Die Angaben zum Behandlungsmodus für Bleomycin entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation (7). Bleomycin wird gemäß den Angaben „fast immer in Kombination mit anderen Zytostatika“ bei SCCHN angewendet. Die übliche Dosis beträgt entweder

- Bleomycin 10 – 15 mg/m<sup>2</sup> KOF intramuskulär oder intravenös ein- bis zweimal wöchentlich appliziert. Diese Behandlung kann in den darauffolgenden Wochen fortgesetzt werden oder in Abständen von 3 – 4 Wochen erfolgen bis zu einer kumulativen Gesamtdosis von 400 mg (7).

oder

- Bleomycin 10 – 15 mg/m<sup>2</sup> KOF als intravenöse Infusion über 6 – 24 Stunden an 4 – 7 aufeinander folgenden Tagen alle 3 – 4 Wochen. Die individuelle Höchstdosis wird anhand des Auftretens einer Stomatitis bestimmt (7).

Für die Berechnung ergeben sich aus den Angaben in der Fachinformation 14 – 21 Behandlungstage bis zum Erreichen einer kumulativen Gesamtdosis von 400 mg. Bei Gabe bis zum Auftreten einer Stomatitis ergeben sich 4 – 7 Behandlungstage pro Zyklus. Hierbei wird eine maximal mögliche Anzahl von 13 – 17 Zyklen, hochgerechnet auf ein Jahr, angenommen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-3). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Nivolumab	Erwachsene Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin	Zyklen: alle 2 Wochen 1-mal 3 mg/kg Körpergewicht parenteral	26
Cetuximab	Erwachsene Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin	Zyklen: wöchentlich 1-mal 400 mg/m <sup>2</sup> KOF initial, danach wöchentlich 1-mal 250 mg/m <sup>2</sup> KOF parenteral	52
MTX	Erwachsene Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin	Zyklen: wöchentlich 1-mal 40 – 60 mg/m <sup>2</sup> KOF parenteral	52
Cisplatin	Erwachsene Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin	Zyklen: <u>Monotherapie:</u> wöchentlich 1-mal 100 mg/m <sup>2</sup> KOF parenteral  <u>Kombinationstherapie:</u> alle 3 Wochen 1-mal 100 mg/m <sup>2</sup> KOF parenteral an Tag 1 eines Therapiezyklus	<u>Monotherapie:</u> 52  <u>Kombinations- therapie:</u> 17

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		<p><u>Induktionstherapie in Kombination mit Docetaxel und 5-FU, gefolgt von Chemoradiotherapie:</u> alle 3 Wochen 1-mal 100 mg/m<sup>2</sup> KOF parenteral an Tag 1 eines Therapiezyklus (insgesamt 3 Zyklen)</p> <p><u>Induktionstherapie in Kombination mit Docetaxel und 5-FU, gefolgt von Radiotherapie:</u> alle 3 Wochen 1-mal 75 mg/m<sup>2</sup> KOF parenteral an Tag 1 eines Therapiezyklus (insgesamt 4 Zyklen)</p>	<p><u>Induktionstherapie:</u> 3</p> <p><u>Induktionstherapie:</u> 4</p>
Carboplatin	Erwachsene Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin	<p>Zyklen:</p> <p>alle 4 Wochen 1-mal 400 mg/m<sup>2</sup> KOF parenteral<sup>(1), (2)</sup></p>	13
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin	<p>Zyklen:</p> <p><u>Induktionstherapie in Kombination mit Cisplatin und 5-FU, gefolgt von Chemoradiotherapie:</u> alle 3 Wochen 1-mal 75 mg/m<sup>2</sup> KOF parenteral an Tag 1 eines Therapiezyklus (insgesamt 3 Zyklen)</p> <p><u>Induktionstherapie in Kombination mit Cisplatin und 5-FU, gefolgt von Radiotherapie:</u> alle 3 Wochen 1-mal 75 mg/m<sup>2</sup> KOF parenteral an Tag 1 eines Therapiezyklus (insgesamt 4 Zyklen)</p>	<p><u>Induktionstherapie:</u> 3</p> <p><u>Induktionstherapie:</u> 4</p>
5-FU	Erwachsene Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin	<p>Zyklen:</p> <p><u>Kombinationstherapie mit Cisplatin:</u> alle 3 Wochen 5-mal 1.000 mg/m<sup>2</sup> KOF parenteral an den Tagen 1 – 5 eines Therapiezyklus</p> <p><u>Kombinationstherapie mit Carboplatin:</u></p>	<p><u>Kombinationstherapie:</u> 85</p> <p><u>Kombinationstherapie:</u></p>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		<p>alle 3 Wochen 4-mal 1.000 mg/m<sup>2</sup> KOF parenteral an den Tagen 1 – 4 eines Therapiezyklus</p> <p><u>Induktionschemotherapie in Kombination mit Cisplatin und Docetaxel, gefolgt von Chemoradiotherapie:</u> alle 3 Wochen 4-mal 1.000 mg/m<sup>2</sup> KOF parenteral an den Tagen 1 – 4 eines Therapiezyklus (insgesamt 3 Zyklen)</p> <p><u>Induktionschemotherapie in Kombination mit Cisplatin und Docetaxel, gefolgt von Radiotherapie:</u> alle 3 Wochen 5-mal 750 mg/m<sup>2</sup> KOF parenteral an den Tagen 1 – 5 eines Therapiezyklus (insgesamt 4 Zyklen)</p>	<p>68</p> <p><u>Induktionschemotherapie:</u> 12</p> <p><u>Induktionschemotherapie:</u> 20</p>
Bleomycin	Erwachsene Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin	<p>Zyklen:</p> <p>wöchentlich 1- bis 2-mal 10 – 15 mg/m<sup>2</sup> KOF parenteral bis zu einer kumulativen Gesamtdosis von 400 mg<sup>(2)</sup></p> <p>oder</p> <p>alle 3 bis 4 Wochen 4- bis 7- mal 10 – 15 mg/m<sup>2</sup> KOF parenteral; Bestimmung der Höchstdosis über das Auftreten einer Stomatitis.<sup>(2)</sup></p>	<p>14 – 21</p> <p>52 – 119</p>
<p>5-FU = 5-Fluorouracil; KOF = Körperoberfläche; MTX = Methotrexat; SCCHN = Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs</p> <p>(1) Dosisreduktion lt. Fachinformation: Bei Patienten mit Risikofaktoren (Vorbehandlung mit myelosuppressiv wirksamen Medikamenten und/oder Strahlentherapie, deutlich herabgesetzter Allgemeinzustand) sollte die Anfangsdosis auf 300 – 320mg/m<sup>2</sup> KOF parenteral herabgesetzt werden.<sup>(5)</sup></p> <p>(2) Hinsichtlich der Anwendung als Monotherapie gegenüber der Anwendung in der vorliegend zudem betrachteten Kombinationstherapie ergeben sich keine Unterschiede.</p>			
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>			

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Nivolumab	Erwachsene Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin	26	240 mg (1 x Opdivo® 40 mg Durchstechflasche plus 2 x Opdivo® 100 mg Durchstechflasche)	416 DDD (DDD Nivolumab 15 mg P; 26 Durchstechflaschen à 40 mg plus 52 Durchstechflaschen à 100 mg)
Cetuximab	Erwachsene Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin	52	Initialtherapie: 800 mg (1 x Erbitux® 500 mg Durchstechflasche plus 3 x Erbitux® 100 mg Durchstechflaschen)  Erhaltungstherapie: 500 mg (1 x Erbitux® 500 mg Durchstechflasche)	405 DDD (DDD Cetuximab 65 mg P; 52 Durchstechflaschen à 500 mg plus drei Durchstechflaschen à 100 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
MTX	Erwachsene Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin	52	100 – 125 mg (2 x METHOTREXAT Lederle 50 mg Durchstechflasche bis 2 x METHOTREXAT Lederle 50 mg Durchstechflasche plus 1 x METHOTREXAT Lederle 25 mg Durchstechflasche)	2.080 – 2.600 DDD (DDD MTX 2,5 mg P; 104 Durchstechflaschen à 50 mg MTX bis 104 Durchstechflaschen à 50 mg plus 52 Durchstechflaschen à 25 mg)
Cisplatin	Erwachsene Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin	<u>Monotherapie:</u> 52  <u>Kombinations-</u> <u>therapie:</u> 17  <u>Induktionsche-</u> <u>motherapie in</u> <u>Kombination</u> <u>mit Docetaxel</u> <u>und 5-FU,</u> <u>gefolgt von</u> <u>Chemoradio-</u> <u>therapie:</u> 3  <u>Induktionsche-</u> <u>motherapie in</u> <u>Kombination</u> <u>mit Docetaxel</u> <u>und 5-FU,</u> <u>gefolgt von</u> <u>Radiotherapie:</u> 4	200 mg (2 x CISPLATIN Accord 100 mg Durchstechflasche)  200 mg (2 x CISPLATIN Accord 100 mg Durchstechflasche)  200 mg (2 x CISPLATIN Accord 100 mg Durchstechflasche)  150 mg (1 x CISPLATIN Neocorp 100 mg Durchstechflasche plus 1 x CISPLATIN Neocorp 50 mg Durchstechflasche)	1.541 DDD (DDD Cisplatin 6,75 mg P; 104 Durchstechflaschen à 100 mg)  504 DDD (DDD Cisplatin 6,75 mg P; 34 Durchstechflaschen à 100 mg)  89 DDD (DDD Cisplatin 6,75 mg P; 6 Durchstechflaschen à 100 mg)  89 DDD (DDD Cisplatin 6,75 mg P; 4 Durchstechflaschen à 100 mg plus 4 Durchstechflaschen à 50 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Carboplatin	Erwachsene Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin	13	600 – 800 mg (1 x CARBOPLATIN Accord 600 mg Durchstechflasche bis 1 x CARBOPLATIN Accord 600 mg plus 1 x CARBOPLATIN Accord 150 mg Durchstechflasche plus 1 x CARBOPLATIN Accord 50 mg Durchstechflasche)	312 – 416 DDD (DDD Carboplatin 25 mg P; 13 Durchstechflaschen à 600 mg Carboplatin bis 13 Durchstechflaschen à 600 mg plus 13 Durchstechflaschen à 150 mg plus 13 Durchstechflaschen à 50 mg)
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin	3 – 4	160 mg (1 x DOCETAXEL axios 160 mg Durchstechflasche)	75 – 100 DDD (DDD Docetaxel 6,43 mg P; 3 bis 4 Durchstechflaschen à 160 mg)
5-FU	Erwachsene Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin	<u>Kombination mit Cisplatin:</u> 85  <u>Kombination mit Carboplatin:</u> 68  <u>Induktionschemotherapie in Kombination mit Cisplatin und Docetaxel, gefolgt von Chemoradiotherapie:</u> 12  <u>Induktionschemotherapie</u>	2.000 mg (2 x 5-FU 1.000 mg 1 Durchstechflasche)  2.000 mg (2 x 5-FU 1.000 mg 1 Durchstechflasche)  2.000 mg (2 x 5-FU 1.000 mg 1 Durchstechflasche)  2.000 mg (2 x 5-FU 1.000 mg)	1.700 DDD (DDD 5-FU 100 mg P; 170 Durchstechflaschen à 1.000 mg)  1.360 DDD (DDD 5-FU 100 mg P; 136 Durchstechflaschen à 1.000 mg)  240 DDD (DDD 5-FU 100 mg P; 24 Durchstechflaschen à 1.000 mg)  400 DDD (DDD 5-FU 100 mg P; 40)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		<u>in Kombination mit Cisplatin und Docetaxel, gefolgt von Radiotherapie:</u> 20	1 Durchstechflasche)	Durchstechflaschen à 1.000 mg)
Bleomycin	Erwachsene Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin	<u>Gesamthöchstdosis von 400 mg:</u> 14 – 21  <u>Bestimmung der Höchstdosis über das Auftreten einer Stomatitis:</u> 52 – 119	30 mg (2 x BLEO CELL 15 mg Durchstechflasche)  30 mg (2 x BLEO CELL 15 mg Durchstechflasche)	140 – 210 DDD (DDD Bleomycin 3 g P; 28 – 42 Durchstechflasche à 15 mg)  520 – 1.190 DDD (DDD Bleomycin 3 mg P; 104 bis 238 Durchstechflasche à 15 mg)
DDD = Definierte Tagesdosis (Defined Daily Dose); 5-FU = 5-Fluorouracil; KOF = Körperoberfläche; MTX = Methotrexat; SCCHN = Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Basis für den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient waren die Angaben zur Dosierung in den Fachinformationen der zu berücksichtigenden Arzneimittel und die aus der angenommenen Behandlungsdauer abgeleiteten Behandlungstage pro Patient und Jahr. Die Auswahl der für die Berechnung betrachteten Packungsgrößen erfolgte durch Festlegung einer therapie- und patientengerechten Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination unter Berücksichtigung der niedrigsten Arzneimittelkosten je Behandlungstag.

Für alle Wirkstoffe, die individuell entsprechend dem Körpergewicht oder der KOF dosiert werden, wurden Durchschnittswerte für Erwachsene in Deutschland unter Verwendung von Daten des Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes berechnet (20). Danach beträgt das durchschnittliche Körpergewicht Erwachsener 76,3 kg und die durchschnittliche Körpergröße liegt bei 172 cm. Daraus wurde nach der Formel von Du Bois & Du Bois (21) die durchschnittliche KOF mit 1,89 m<sup>2</sup> berechnet:

$$\text{KOF} = \text{Körpergewicht}^{0,425} * \text{Körpergröße}^{0,725} * 71,84$$

Die Annahme eines einheitlichen durchschnittlichen Körpergewichts folgt ebenfalls der Spruchpraxis des G-BA, zu Zwecken der Standardisierung keine Differenzierung des Körpergewichts in Abhängigkeit von der Erkrankung zu berücksichtigen. Demnach ist auch für die KOF keine Differenzierung vorzunehmen.

Alle Angaben zu Definierte Tagesdosis (Defined Daily Dose, DDD)-Festlegungen wurden der amtlichen ATC/DDD-Klassifizierung des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation (DIMDI) entnommen (22).

Bei der Berechnung der erforderlichen Mengen wurde dem G-BA gefolgt, eventuell entstehenden Verwurf rechnerisch mit einzubeziehen (23).

### **Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Nivolumab**

Nivolumab wird entsprechend den Angaben der Fachinformation von Opdivo® alle zwei Wochen in der Dosis von 3 mg/kg Körpergewicht infundiert (18). Bei Bezug auf das durchschnittliche Körpergewicht Erwachsener in Deutschland von 76,3 kg (21) errechnet sich eine Dosis von je 229 mg, für die je Behandlungstag eine Durchstechflasche zu 40 mg und zwei Durchstechflaschen zu 100 mg einzusetzen sind. Die Packungen enthalten jeweils eine Durchstechflasche. Für Nivolumab wurde eine DDD von 15 mg parenteral festgesetzt (22).

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 26 Durchstechflaschen zu 40 mg plus 52 Durchstechflaschen zu 100 mg für die weiteren Berechnungen angesetzt, das entspricht rechnerisch 416 DDD.

### **Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Cetuximab**

Cetuximab wird laut Fachinformation bei allen Indikationen einmal wöchentlich angewendet. Die Initialdosis beträgt 400 mg/m<sup>2</sup> KOF. Danach werden einmal wöchentlich 250 mg/m<sup>2</sup> KOF verabreicht. Bei Patienten mit „rezidivierendem und/oder metastasierendem“ SCCHN wird Cetuximab in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie angewendet, gefolgt von Cetuximab als Erhaltungstherapie bis zur Progression der Erkrankung (1). Daraus folgt eine benötigte Initialdosis von 756 mg und eine Erhaltungsdosis von 473 mg Cetuximab für einen durchschnittlichen Erwachsenen (20, 21).

Eine Durchstechflasche mit 20 ml enthält 100 mg Cetuximab. Eine Durchstechflasche mit 100 ml enthält 500 mg Cetuximab. Dementsprechend werden für die Gabe der Initialdosis eine

Durchstechflasche zu 500 mg Cetuximab und drei Durchstechflaschen zu 100 mg Cetuximab eingesetzt. Für die Infusion der Erhaltungsdosis wird entsprechend eine Durchstechflasche zu 500 mg Cetuximab benötigt.

Die DDD für Cetuximab wurde auf 65 mg parenteral festgesetzt (22).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient liegt bei 405 DDD, entsprechend 52 Durchstechflaschen zu 500 mg plus drei Durchstechflaschen zu 100 mg.

### **Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von MTX**

Zur Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren beträgt die empfohlenen Dosis von MTX als Monotherapie 40 – 60 mg/m<sup>2</sup> KOF verabreicht als intravenöse Bolusinjektion einmal wöchentlich (2). Daraus ergibt sich eine Dosisspanne von 76 – 113 mg für einen durchschnittlichen Erwachsenen.

Die entsprechenden Packungsgrößen für Injektionen beinhalten 25 mg bzw. 50 mg MTX. Entsprechend wird eine Spanne von zwei Packungen 50 mg Durchstechflaschen bis zwei Packungen 50 mg Durchstechflaschen plus einer Packung 25 mg Durchstechflaschen benötigt.

Die DDD für MTX beträgt 2,5 mg parenteral (22).

Daraus berechnet sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 2.080 – 2.600 DDD, entsprechend 104 Packungen Durchstechflaschen zu 50 mg MTX bis 104 Packungen Durchstechflaschen zu 50 mg plus 52 Packungen Durchstechflaschen zu 25 mg MTX.

### **Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Cisplatin**

Cisplatin kann laut Fachinformation sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit anderen antineoplastischen Medikamenten zur Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren eingesetzt werden (3).

- Monotherapie: Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> KOF einmal wöchentlich als intravenöse Infusion über 1 Stunde (3).
- Kombinationstherapie: Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> KOF als intravenöse Infusion über 1 Stunde alle drei Wochen an Tag 1 eines Therapiezyklus (3).
- Induktionschemotherapie in Kombination mit Docetaxel und 5-FU, gefolgt von Chemoradiotherapie: Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> KOF als intravenöse Infusion alle drei Wochen an Tag 1 eines Therapiezyklus (4).
- Induktionschemotherapie in Kombination mit Docetaxel und 5-FU, gefolgt von Radiotherapie: Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> KOF als intravenöse Infusion alle drei Wochen an Tag 1 eines Therapiezyklus (4).

Daraus ergibt sich für einen durchschnittlichen Erwachsenen eine Dosis von 189 mg pro Eimalgabe (Monotherapie, Kombinationstherapie und Induktionschemotherapie, gefolgt von Chemoradiotherapie). Für die Induktionschemotherapie, gefolgt von Radiotherapie, ergibt sich eine durchschnittliche Dosis von 142 mg pro Eimalgabe. Für diese Dosen werden zwei Durchstechflaschen à 100 mg Cisplatin (189 mg Cisplatin) bzw. eine Durchstechflasche à 100 mg Cisplatin plus eine Durchstechflasche à 50 mg Cisplatin (142 mg Cisplatin) benötigt.

Die DDD für Cisplatin beträgt 6,75 mg parenteral (22).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch beträgt pro Patient für die Monotherapie 1.541 DDD, entsprechend 104 Durchstechflaschen à 100 mg Cisplatin, und für die Kombinationstherapie 504 DDD, entsprechend 34 Durchstechflaschen à 100 mg Cisplatin. Für die Induktionschemotherapie, gefolgt von Chemoradiotherapie, beläuft sich der Jahresdurchschnittsverbrauch auf 89 DDD, entsprechend 6 Durchstechflaschen à 100 mg Cisplatin (4). Für die Induktionschemotherapie, gefolgt von Radiotherapie, beläuft sich der Jahresdurchschnittsverbrauch ebenfalls auf 89 DDD, entsprechend 4 Durchstechflaschen à 100 mg Cisplatin und 4 Durchstechflaschen à 50 mg (4).

### **Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Carboplatin**

Die übliche Dosis Carboplatin für nicht vorbehandelte Erwachsene mit normaler Nierenfunktion beträgt gemäß Fachinformation 400 mg/m<sup>2</sup> KOF verabreicht als intravenöse Kurzzeitinfusion alle vier Wochen. Vorbehandelte Patienten mit Strahlentherapie und/oder knochenmarkssuppressiver Therapie oder Patienten mit deutlich herabgesetzten Allgemeinzustand sollten nur eine Anfangsdosis von Carboplatin 300 – 320 mg/m<sup>2</sup> KOF intravenös erhalten (5).

Daraus lässt sich eine Dosisspanne von 567 – 756 mg für eine Eimalgabe bei einem durchschnittlichen Erwachsenen berechnen.

Carboplatin liegt in den Packungsgrößen 50 mg, 150 mg, 450 mg und 600 mg vor. Für jeden Behandlungstag ist daher für die maximale Dosis eine Durchstechflasche zu 600 mg Carboplatin plus einer Durchstechflasche zu 150 mg und 50 mg Carboplatin einzusetzen. Für die Mindestdosis wird eine Durchstechflasche zu 600 mg Carboplatin benötigt.

Die DDD für Carboplatin beträgt 25 mg parenteral (22).

Daraus berechnet sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 312 – 416 DDD, entsprechend 13 Durchstechflaschen zu 600 mg Carboplatin bis 13 Durchstechflaschen zu 600 mg plus 13 Durchstechflaschen zu 150 mg plus 13 Durchstechflaschen zu 50 mg Carboplatin.

**Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Docetaxel**

Laut Fachinformation werden 75 mg/m<sup>2</sup> KOF Docetaxel alle drei Wochen als einstündige Infusion intravenös im Rahmen einer Induktionschemotherapie verabreicht. Insgesamt werden 3 – 4 Zyklen gegeben (4).

Es errechnet sich eine Dosis von 142 mg Docetaxel für eine Einmalgabe bei einem durchschnittlichen Erwachsenen.

Docetaxel liegt in einer Packungsgröße von 160 mg vor. Für jeden Behandlungstag ist daher eine Durchstechflasche zu 160 mg Docetaxel einzusetzen.

Die DDD von Docetaxel liegt bei 6,43 mg parenteral (22).

Im Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 75 – 100 DDD benötigt, entsprechend 3 – 4 Durchstechflaschen zu 160 mg Docetaxel.

**Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von 5-FU**

Gemäß Fachinformation wird 5-FU vorzugsweise in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin angewendet. Die Dosis für die Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren variiert zwischen 600 und 1.200 mg/m<sup>2</sup> KOF und Anzahl der Tage der Verabreichung während eines Therapiezyklus. Die Verabreichung als intravenöse Dauerinfusion über 24 Stunden an den entsprechenden Tagen eines Therapiezyklus wird im jeweiligen Behandlungsschema zyklisch wiederholt (6).

Ein empfohlenes Behandlungsschema für rezidierte oder metastasierte Kopf-Hals-Tumoren beinhaltet eine Dosierung von 1.000 mg/m<sup>2</sup> KOF als Dauerinfusion über 24 Stunden an den Tagen 1 – 5 eines Therapiezyklus in Kombination mit Cisplatin oder an den Tagen 1 – 4 eines Therapiezyklus in Kombination mit Carboplatin. Dieser Therapiezyklus wird alle 3 Wochen wiederholt (6).

Es errechnet sich eine Dosis von 1.890 mg 5-FU für eine Einmalgabe bei einem durchschnittlichen Erwachsenen.

Im Rahmen der Induktionschemotherapie, gefolgt von Chemoradiotherapie, wird 5-FU 1.000 mg/m<sup>2</sup> KOF alle 3 Wochen viermal parenteral an den Tagen 1 – 4 eines Therapiezyklus (insgesamt 3 Zyklen) verabreicht. Bei der Induktionschemotherapie, gefolgt von Radiotherapie, wird 5-FU 750 mg/m<sup>2</sup> KOF alle 3 Wochen fünfmal parenteral an den Tagen 1 – 5 eines Therapiezyklus (insgesamt 4 Zyklen) gegeben.

Es errechnet sich für eine Einmalgabe bei einem durchschnittlichen Erwachsenen eine Dosis von 1.890 mg 5-FU für die Induktionschemotherapie, gefolgt von Chemoradiotherapie, bzw. eine Dosis von 1.418 mg 5-FU für die Induktionschemotherapie, gefolgt von Radiotherapie.

5-FU liegt in einer Packungsgröße von 1.000 mg vor. Für jeden Behandlungstag sind daher zwei Durchstechflaschen zu 1.000 mg 5-FU einzusetzen.

Die DDD von 5-FU liegt bei 100 mg parenteral (22).

Im Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 1.700 DDD für die Kombination mit Cisplatin (entsprechend 170 Durchstechflaschen zu 1.000 mg), 1.360 DDD für die Kombination mit Carboplatin benötigt (entsprechend 136 Durchstechflaschen zu 1.000 mg), 240 DDD für die Induktionschemotherapie gefolgt von Chemoradiotherapie (entsprechend 24 Durchstechflaschen zu 1.000 mg) und 400 DDD für die Induktionschemotherapie gefolgt von Chemoradiotherapie (entsprechend 40 Durchstechflaschen zu 1.000 mg).

### **Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Bleomycin**

Laut Fachinformation kann Bleomycin als intramuskuläre oder intravenöse Injektion von 10 – 15 mg/m<sup>2</sup> ein- oder zweimal wöchentlich verabreicht werden. Nachfolgend können die Behandlungsabstände auf 3 – 4 Wochen erweitert werden. Die Höchstdosis beträgt 400 mg (7). Alternativ kann eine intravenöse Injektion von 10 – 15 mg/m<sup>2</sup> pro Tag über 6 – 24 Stunden an 4 – 7 aufeinander folgenden Tagen alle 3 – 4 Wochen erfolgen. Die individuelle Verträglichkeit wird über das Auftreten einer Stomatitis bestimmt (7).

Daraus lässt sich eine Dosisspanne von 19 – 28 mg für eine Einmalgabe bei einem durchschnittlichen Erwachsenen berechnen.

Die DDD von Bleomycin liegt bei 3 mg parenteral (22).

Bleomycin liegt in einer Packungsgröße von 15 mg vor. Für jeden Behandlungstag sind daher zwei Durchstechflaschen zu 15 mg Bleomycin einzusetzen. Daraus berechnet sich bei einer gegebenen Höchstdosis von 400 mg ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 140 – 210 DDD, entsprechend 28 – 42 Durchstechflaschen zu 15 mg Bleomycin. Bei Bestimmung der Höchstdosis über das Auftreten einer Stomatitis wird für die Berechnung von 52 – 119 Einzelgaben pro Jahr ausgegangen, daraus berechnet sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 520 – 1.190 DDD, entsprechend 104 – 238 Durchstechflaschen zu 15 mg Bleomycin.

### **3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie in Tabelle 3-6 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme*

der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Nivolumab (Opdivo® 40 mg 1 Durchstechflasche, Opdivo® 100 mg 1 Durchstechflasche)	534,88 €[4 ml = 40 mg]	504,10 € [1,77 € <sup>(1)</sup> ; 29,01 € <sup>(2)</sup> ]
	1320,73 €[10 ml = 100 mg]	1246,44 € [1,77 € <sup>(1)</sup> ; 72,52 € <sup>(2)</sup> ]
Cetuximab (ERBITUX® 100 mg 1 Durchstechflasche, ERBITUX® 500 mg 1 Durchstechflasche)	1.464,46 €[100 ml = 500 mg]	1.352,79 € [1,77 € <sup>(1)</sup> ; 109,90 € <sup>(2)</sup> ]
	301,68 €[20 ml = 100 mg]	277,94 € [1,77 € <sup>(1)</sup> ; 21,97 € <sup>(2)</sup> ]
MTX (METHOTREXAT Lederle 25 10 Durchstechflaschen, METHOTREXAT Lederle 50 10 Durchstechflaschen)	126,28 €[10 Stück zu 25 mg]	109,92 € [1,77 € <sup>(1)</sup> ; 14,59 € <sup>(2)</sup> ]
	193,98 €[10 Stück zu 50 mg]	169,06 € [1,77 € <sup>(1)</sup> ; 23,15 € <sup>(2)</sup> ]
Cisplatin (CISPLATIN Accord 100 mg 1 Durchstechflasche <sup>(3)</sup> , CISPLATIN Neocorp 100 mg 1 Durchstechflasche <sup>(4)</sup> , CISPLATIN Neocorp 50 mg 1 Durchstechflasche <sup>(4)</sup> )	76,26 €[100 ml = 100 mg]	71,39 € [1,77 € <sup>(1)</sup> ; 3,10 € <sup>(2)</sup> ]
	83,80 €[100 ml = 100 mg]	72,81 € [1,77 € <sup>(1)</sup> ; 9,22 € <sup>(2)</sup> ]
	47,40 €[50 ml = 50 mg]	41,02 € [1,77 € <sup>(1)</sup> ; 4,61 € <sup>(2)</sup> ]
Carboplatin (CARBOPLATIN Accord 600 mg 1 Durchstechflasche, CARBOPLATIN Accord 150 mg 1 Durchstechflasche, CARBOPLATIN Accord 50 mg 1 Durchstechflasche)	300,51 €[600 mg]	285,00 € [1,77 € <sup>(1)</sup> ; 13,74 € <sup>(2)</sup> ]
	82,92 €[150 mg]	77,74 € [1,77 € <sup>(1)</sup> ; 3,41 € <sup>(2)</sup> ]
	34,37 €[50 mg]	31,49 € [1,77 € <sup>(1)</sup> ; 1,11 € <sup>(2)</sup> ]
Docetaxel (DOCETAXEL axios 160 mg/8 ml 1 Durchstechflasche)	1.397,30 €[8 ml = 160 mg]	1.220,09 € [1,77 € <sup>(1)</sup> ; 175,44 € <sup>(2)</sup> ]
5-FU (Festbetrag für 1000 mg 1 Stück)	16,34 €[1 Stück zu 1.000 mg]	14,15 € [1,77 € <sup>(1)</sup> ; 0,42 € <sup>(2)</sup> ]

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Bleomycin (BLEO CELL 15 mg 10 Durchstechflaschen)	540,09 €[10 Stück zu 15 mg]	513,21 € [1,77 € <sup>(1)</sup> ; 25,11 € <sup>(2)</sup> ]
<p>GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; SGB = Sozialgesetzbuch; MTX = Methotrexat; 5-FU = 5-Fluorouracil</p> <p>(1) Rabatt nach § 130 Abs.1 SGB V.</p> <p>(2) Rabatt nach § 130a SGB V.</p> <p>(3) Für alle Cisplatin-Behandlungsregime (Mono- und Kombinationstherapie) mit Ausnahme der Induktionstherapie, gefolgt von Radiotherapie (insgesamt 4 Zyklen), ist CISPLATIN Accord 100 mg 1 Durchstechflasche die günstigste Packung nach Abzug der gesetzlichen Rabatte vom Apothekenabgabepreis.</p> <p>(4) Für die Induktionstherapie, gefolgt von Radiotherapie (insgesamt 4 Zyklen), werden eine Packung Cisplatin zu 100 mg plus eine Packung Cisplatin zu 50 mg benötigt. Hierbei ergibt die Kombination von einer Packung CISPLATIN Neocorp 100 mg 1 Durchstechflasche und einer Packung CISPLATIN Neocorp 50 mg 1 Durchstechflasche die günstigsten Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte.</p> <p>Stand Lauer-Taxe: 15.03.2017 (bzw. 15.05.2017 für Nivolumab).</p>		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben in Tabelle 3-6 stellen die Apothekenabgabepreise zu patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Apothekenabgabepreise (Stand: 15.03.2017 (bzw. 15.05.2017 für Nivolumab) der Lauer-Taxe entsprechend WEBAPO<sup>®</sup> InfoSystem) (24) der ausgewählten Packungen. Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde die Packung mit dem aktuell günstigsten Apothekenabgabepreis gewählt. Parallel- und Re-Importe wurden nicht berücksichtigt. Da für 5-FU ein Festbetrag vorhanden ist, wurde dieser entsprechend angegeben.

Zur Ermittlung der Kosten wurden zudem folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte auf den jeweiligen Apothekenabgabepreis in Anrechnung gebracht:

- Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V
- Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V
- Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V

In die in der Lauer-Taxe veröffentlichten Apothekenabgabepreise „Taxe-Verkaufspreis (gesetzlich)“, die für die Berechnung herangezogen werden, sind auf Basis der Nutzenbewertung verhandelte Rabatte nach § 130b SGB V bereits eingerechnet.

Die GVK-relevanten Kosten für 5-FU wurden auf Basis des Festbetrags ermittelt (25). Auf diesen wurde der Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V und der Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V in Abzug gebracht. Zur Berechnung des Generikarabatts wurde zunächst auf Basis des Festbetrags ein fiktiver Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmer (ApU) berechnet.

### **Angaben zu den Kosten von Nivolumab**

Die Berechnung der Kosten von Nivolumab wird bezogen auf die patienten- und therapiegerechte Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination von Opdivo® 10 mg/ml 4 ml (1 Durchstechflasche) und Opdivo® 10 mg/ml 10 ml (1 Durchstechflasche) mit den vom pharmazeutischen Unternehmer aktuell für die Lauer-Taxe vorgesehenen Apothekenabgabepreisen vorgenommen (24).

Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte vom Apothekenabgabepreis gemäß aktueller Lauer-Taxe kostet eine Packung aus GKV-Perspektive mit einer Durchstechflasche zu 40 mg Nivolumab 504,10 € und zu 100 mg Nivolumab 1246,44 € (24).

### **Angaben zu den Kosten von Cetuximab**

Die Berechnung der Kosten von Cetuximab wird bezogen auf die patienten- und therapiegerechte Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination von einer Durchstechflasche mit 100 mg Cetuximab und einer Durchstechflasche mit 500 mg Cetuximab mit den vom pharmazeutischen Unternehmer aktuell für die Lauer-Taxe vorgesehenen Apothekenabgabepreisen vorgenommen.

Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte vom Apothekenabgabepreis gemäß aktueller Lauer-Taxe kostet eine Packung aus GKV-Perspektive mit einer Durchstechflasche zu 500 mg Cetuximab 1.352,79 € und zu 100 mg Cetuximab 277,94 € (24).

### **Angaben zu den Kosten von MTX**

Die für die Therapie benötigten Durchstechflaschen zu 25 mg und 50 mg MTX sind als Packungen mit 10 Stück Durchstechflaschen METHOTREXAT Lederle 25 mg (1 ml Durchstechflaschen) und als Packung mit 10 Stück Durchstechflaschen METHOTREXAT Lederle 50 mg (2 ml Durchstechflaschen) erhältlich.

Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte vom Apothekenabgabepreis gemäß aktueller Lauer-Taxe kostet eine Packung aus GKV-Perspektive mit 10 Stück Durchstechflaschen zu 25 mg MTX 109,92 € und mit 10 Stück Durchstechflaschen zu 50 mg MTX 169,06 € (24).

### **Angaben zu den Kosten von Cisplatin**

Um die in der Berechnung vorgesehene Dosis von 189 mg zu erreichen, sind als patienten- und therapiegerechte Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination zwei Durchstechflaschen CISPLATIN Accord 100 mg/100 ml erforderlich.

Für eine durchschnittliche Einmaldosis von 142 mg im Rahmen der Induktionstherapie, gefolgt von Radiotherapie (insgesamt 4 Zyklen), ist eine Durchstechflasche CISPLATIN Neocorp 100 mg/100 ml plus eine Durchstechflasche CISPLATIN Neocorp 50 mg/50 ml erforderlich, da die Kombination dieser zwei Packungen die günstigsten GKV-Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte für einen einzigen Hersteller ergibt.

Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte vom Apothekenabgabepreis gemäß aktueller Lauer-Taxe kostet eine Packung aus GKV-Perspektive mit einer Durchstechflasche CISPLATIN Accord 100 mg/100 ml 71,39 €, CISPLATIN Neocorp 100 mg/100 ml 72,81 € und CISPLATIN Neocorp 50 mg/50 ml 41,02 €(24).

### **Angaben zu den Kosten von Carboplatin**

Um die in der Berechnung vorgesehene Dosisspanne zu erreichen, sind als patienten- und therapiegerechte Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination eine Durchstechflasche mit 600 mg Carboplatin bis eine Durchstechflasche mit 600 mg Carboplatin plus eine Durchstechflasche mit 150 mg Carboplatin plus eine Durchstechflasche mit 50 mg Carboplatin erforderlich.

Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte vom Apothekenabgabepreis gemäß aktueller Lauer-Taxe kostet eine Packung aus GKV-Perspektive mit einer Durchstechflasche zu 600 mg Carboplatin 285,00 €, eine Packung mit einer Durchstechflasche zu 150 mg Carboplatin 77,74 € und eine Packung mit einer Durchstechflasche zu 50 mg Carboplatin 31,49 €(24).

### **Angaben zu den Kosten von Docetaxel**

Um die in der Berechnung vorgesehene Dosis von Docetaxel zu erreichen, ist als patienten- und therapiegerechte Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination eine Durchstechflasche mit 160 mg Docetaxel erforderlich.

Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte vom Apothekenabgabepreis gemäß aktueller Lauer-Taxe kostet eine Packung aus GKV-Perspektive mit einer Durchstechflasche zu 160 mg Docetaxel 1.220,09 €(24).

### **Angaben zu den Kosten von 5-FU**

Die GVK-relevanten Kosten für 5-FU wurden auf Basis des Festbetrags für eine 1-Stück-Packung 5-FU mit 1.000 mg ermittelt (25). Auf diesen wurde der Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V und der Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V in Abzug gebracht. Zur Berechnung des Generikarabatts wurde zunächst auf Basis des Festbetrags ein fiktiver ApU berechnet.

Daraus ergeben sich aus GKV-Perspektive Kosten von 14,15 € für eine Packung 5-FU mit einer Durchstechflasche zu 1.000 mg.

### Angaben zu den Kosten von Bleomycin

Um die in der Berechnung vorgesehene Dosis von Bleomycin zu erreichen, sind als patienten- und therapiegerechte Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination zwei Durchstechflaschen mit 15 mg Bleomycin-Pulver erforderlich.

Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte vom Apothekenabgabepreis gemäß aktueller Lauer-Taxe ergibt sich aus GKV-Perspektive ein Arzneimittelpreis von 513,21 € für eine Packung mit 10 Durchstechflaschen zu 15 mg Bleomycin (24).

Tabelle 3-N: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Sonstige GKV-Leistungen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Art der Leistung	Kosten pro Einheit (in Euro)	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr (in Euro)
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00	1	26	1.846,00 €
Cetuximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00	1	52	3.692,00 €
MTX	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81,00	1	52	4.212,00 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81,00	Monotherapie: 1	52	4.212,00 €
			Kombinations- therapie: 1	17	1.377,00 €
			Induktions- chemotherapie in Kombination mit Docetaxel und 5-		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Art der Leistung	Kosten pro Einheit (in Euro)	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr (in Euro)
			FU, gefolgt von Chemoradiotherapie: 1	3	243,00 €
			Induktionschemotherapie in Kombination mit Docetaxel und 5-FU, gefolgt von Radiotherapie: 1	4	324,00 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00	1	13	1.053,00 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00	1	3 – 4	243,00 € – 324,00 €
5-FU	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00	Kombinationstherapie mit Cisplatin: 5	85	6.885,00 €
			Kombinationstherapie mit Carboplatin: 4	68	5.508,00 €
			Induktionschemotherapie in Kombination mit Cisplatin und Docetaxel, gefolgt von Chemoradiotherapie: 4	12	972,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Art der Leistung	Kosten pro Einheit (in Euro)	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr (in Euro)
			Induktions-chemotherapie in Kombination mit Cisplatin und Docetaxel, gefolgt von Radiotherapie: 5	20	1.620,00 €
Bleomycin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00	Bei einer Gesamthöchstdosis von 400 mg: 1  Bei Bestimmung der Höchstdosis über das Auftreten einer Stomatitis: 4 – 7	14 – 21  52 – 119	1.134,00 €– 1.701,00 €  4.212,00 €– 9.639,00 €

Entsprechend der bisherigen Vorgehensweise des G-BA werden weitere Kosten, die der GKV über den alleinigen Fertigarzneimittelpreis hinausgehend bezüglich der Arzneimittelzubereitung entstehen (Tabelle 3-N), durch pauschale Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen kalkuliert (u.a. (26-29)).

Zur Erläuterung führt der G-BA dazu an:

„Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, c) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von

maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe.

Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.“ (30)

In der Kostendarstellung aller Arzneimitteln, bei denen nach den Angaben in der Fachinformation in der Regel eine aseptische Zubereitung einer parenteralen Lösung vorgenommen wird, wird daher der entsprechende pauschale Zuschlag von 71 € bzw. 81 € pro applikationsfertige Zubereitung abgebildet (31-33).

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Cetuximab	Erwachsene Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin	<u>Prämedikation:</u> <sup>(1)</sup>  Einmalig 1-mal vor der ersten Infusion: Dexamethason 8 – 16 mg/Tag, oral Diphenhydramin 50 mg/Tag, intravenös	1	1
Cisplatin	Erwachsene Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin	<u>Begleitmedikation:</u> <sup>(2)</sup>  Hydrierung: NaCl 0,9 % Infusionslösung 3 – 4,4 l/Tag  Forcierte Diurese: Mannitol 10 % Infusionslösung, 375 ml/Tag	Monotherapie: 1  Kombinations- therapie: 1  Induktions- chemotherapie in Kombination mit Docetaxel und 5-FU, gefolgt von Chemoradio- therapie: 1  Induktions- chemotherapie in Kombination mit Docetaxel und 5-FU, gefolgt von Radiotherapie: 1	52  17  3  4
Bleomycin	Erwachsene Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin	<u>Begleitdiagnostik:</u> <sup>(3)</sup>  Bei einer Gesamthöchstdosis von 400 mg:  Röntgenübersichtsaufnahme(n) der Brustorgane einschließlich Durchleuchtung [EBM-Ziffer 34242]  Pneumologische Grundpauschale [EBM-	Bei einer Gesamthöchstdosis von 400 mg:  2  1	2  1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Ziffer 13641, 13642]  Zusatzpauschale Pneumologisch-Diagnostischer Komplex [EBM-Ziffer 13650]  Bei Bestimmung der Höchstdosis über das Auftreten einer Stomatitis:  Röntgenübersichtsaufnahme(n) der Brustorgane einschließlich Durchleuchtung [EBM-Ziffer 34242]  Pneumologische Grundpauschale [EBM-Ziffer 13641, 13642]  Zusatzpauschale Pneumologisch-Diagnostischer Komplex [EBM-Ziffer 13650]	1   1  1  1	1   13 – 17  4  4
<p>GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; NaCl = Natriumchlorid; SCCHN = Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs</p> <p>(1) Prämedikation lt. Fachinformation Erbitux® Merck Stand: 06.2014 (1); lt. Fachinformation Cortidexason Dermapharm Stand: 07.2013 (34); lt. Studienbericht CA209-141 (35)</p> <p>(2) Begleitmedikation lt. Fachinformation Cisplatin ACCORD Stand: 04.2015 (36); lt. Beschluss des G-BA zu Osimertinib (37)</p> <p>(3) Begleitdiagnostik lt. Fachinformation BLEO-cell® Stand: 02.2014 (7); lt. IQWiG Dossierbewertung zu Pixantron (38)</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

## **Cetuximab**

Gemäß Fachinformation müssen die Patienten mindestens eine Stunde vor der Verabreichung von Cetuximab mit einem Antihistaminikum und einem Kortikosteroid vorbehandelt werden (1). Da die Fachinformation keine weiteren Angaben zu Wirkstoff, Dosis und Dauer der Vorbehandlung macht, wird für die Berechnung der zusätzlichen GKV-relevanten Kosten auf Angaben für die Cetuximab-Kontrollgruppe der klinischen Studie CA209-141 zurückgegriffen. Hier waren die Substanzen Diphenhydramin und Dexamethason, die am häufigsten verabreichten Begleitmedikationen in der Cetuximab-Kontrollgruppe. Für Diphenhydramin ist eine einmalige intravenöse Infusion von 50 mg genannt (35). Für Dexamethason existiert keine detaillierte Mengenangabe im Studienbericht. Laut Fachinformation wird von einer einmaligen oralen Gabe mit einer Dosis von 8 – 16 mg/Tag im Rahmen der Palliativtherapie ausgegangen (1, 34)

## **Cisplatin**

Die Anwendung von Cisplatin in Mono- oder Kombinationschemotherapie gibt die Notwendigkeit einer forcierten Diurese (sollte die Harnausscheidung nach der Hydrierung bei weniger als 100 – 200 ml/Stunde liegen) sowie einer Hydrierung je Behandlungszyklus (21 Tage) vor (vergleiche frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Osimertinib (37); dort wird die Fachinformation Cisplatin accord (36) zitiert und somit hier für die Berechnung der Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen herangezogen).

Daher werden für die Hydratation in der Monotherapie 156 – 260 Durchstechflaschen zu 1.000 ml 0,9 % NaCl-Infusionslösung benötigt. In der Kombinationstherapie fallen entsprechend 51 – 85 Durchstechflaschen zu 1.000 ml 0,9 % NaCl-Infusionslösung an. Für die Induktionschemotherapie, gefolgt von Chemoradiotherapie, werden insgesamt 9 – 15 Durchstechflaschen zu 1.000 ml 0,9 % NaCl-Infusionslösung, und für die Induktionschemotherapie, gefolgt von Radiotherapie, werden insgesamt 12 – 20 Durchstechflaschen zu 1.000 ml 0,9 % NaCl-Infusionslösung benötigt.

Bei Cisplatin-Dosen über 60 mg/m<sup>2</sup> KOF ist die intravenöse Anwendung von 37,5 g Mannitol als 10 % Infusionslösung (375 ml Mannitollösung 10 %) erforderlich (36). Daher werden für die Monotherapie 52 Durchstechflaschen zu 500 ml 10 % Mannitollösung, für die Kombinationstherapie 17 Durchstechflaschen zu 500 ml 10 % Mannitollösung, für die Induktionschemotherapie, gefolgt von Chemoradiotherapie, drei Durchstechflaschen zu 500 ml 10 % Mannitollösung, und für die Induktionschemotherapie, gefolgt von Radiotherapie, vier Durchstechflaschen zu 500 ml 10 % Mannitollösung benötigt.

## **Bleomycin**

Bei mit Bleomycin behandelten Patienten sollten während der Behandlung und bis zu 6 Wochen nach Behandlungsende regelmäßige Lungenfunktionsprüfungen erfolgen und Röntgenaufnahmen des Thorax angefertigt werden (7).

Daher werden bei Gabe von Bleomycin bis zu einer Höchstdosis von 400 mg (14 – 17 Behandlungstage) einmal eine Lungenfunktionsprüfung (einmal pro Quartal pneumologische Grundpauschale EBM-Ziffer 13641 – 13642 plus Zusatzpauschale Pneumologisch-Diagnostischer Komplex EBM-Ziffer 13650) und zweimal Röntgenübersichtsaufnahmen der Brustorgane (während und 6 Wochen nach der Behandlung; EBM-Ziffer 34242) angesetzt (39).

Bei Gabe von Bleomycin bis zum Auftreten einer Stomatitis (13 – 17 Zyklen hochgerechnet auf ein Jahr) werden viermal eine Lungenfunktionsprüfung (einmal pro Quartal pneumologische Grundpauschale EBM-Ziffer 13641 – 13642 plus Zusatzpauschale Pneumologisch-Diagnostischer Komplex EBM-Ziffer 13650) und 13- bis 17-mal Röntgenübersichtsaufnahmen der Brustorgane (einmal pro Zyklus EBM-Ziffer 34242) angesetzt (39).

Es werden keine weiteren zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation für das zu bewertende Arzneimittel und die ZVT angegeben. Damit wird der Spruchpraxis des G-BA gefolgt, der als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen, werden nicht berücksichtigt (40). Dementsprechend würden auch keine zusätzlichen Kosten für einen PD-L1-Test entstehen, da dieser für die Therapieentscheidung nicht relevant ist.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Cetuximab Prämedikation	6,38 €– 8,29 €
Einmalig 1-mal vor der ersten Infusion:	
Dexamethason 8 – 16 mg/Tag, oral <sup>(2)</sup>	(1,91 €– 3,82 €plus
Diphenhydramin 50 mg/Tag, intravenös <sup>(1)</sup>	4,47 €)

Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Cisplatin Begleitmedikation	18,89 €– 25,41 €
Hydrierung: NaCl 0,9 % Infusionslösung 3 – 4,4 l/Tag <sup>(3)</sup>	(9,78 €– 16,30 €plus
Forcierte Diurese: Mannitol 10 % Infusionslösung, 375 ml/Tag <sup>(4)</sup>	9,11 €)
Bleomycin Begleitdiagnostik	
Röntgenübersichtsaufnahme(n) der Brustorgane einschließlich Durchleuchtung [EBM-Ziffer 34242] <sup>(5)</sup>	31,06 €
Pneumologische Grundpauschale [EBM- Ziffer 13641, 13642] <sup>(6),(7)</sup>	21,69 €
Zusatzpauschale Pneumologisch- Diagnostischer Komplex [EBM-Ziffer 13650]	39,70 €
<p>GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; NaCl = Natriumchlorid; EBM = Einheitlicher Bewertungsmaßstab</p> <p>(1) DIPHENHYDRAMIN HEVERT 10 Stück Durchstechflaschen zu 17,5 mg: Apothekenverkaufspreis 19,46 €, (Stand Lauer-Taxe: 15.03.2017), GKV-Kosten 14,91€(24)</p> <p>(2) CORTIDEXASON Dermapharm 10 Stück zu 8 mg Tabletten: Apothekenverkaufspreis 21,73 €€, Festbetrag Dexamethason 8 mg 10 Tabletten 21,73 €(Stand Lauer-Taxe: 15.03.2017), GKV-Kosten 19,11 €(24)</p> <p>(3) ISOTONISCHE Natriumchlorid-Lösung DEMO P Inf.-Lsg. 10 x 1.000 ml 10 Durchstechflaschen (Großpackung): Apothekenverkaufspreis: 35,47 €(Stand Lauer-Taxe: 15.03.2017), GKV-Kosten 32,58€ (24)</p> <p>(4) MANNITOL Inf.-Lsg. 10 10 x 500 ml Durchstechflaschen: Apothekenverkaufspreis 106,22 €(Stand Lauer-Taxe: 15.03.2017), GKV-Kosten 91,10€(24)</p> <p>(5) EBM-Ziffer: 34242 Röntgenübersichtsaufnahme(n) der Brustorgane einschließlich Durchleuchtung: GKV-Kosten 31,06 €(39)</p> <p>(6) EBM-Ziffer: 13641 Pneumologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr: GKV-Kosten 21,27 €einmal im Behandlungsfall (39)</p> <p>(7) EBM-Ziffer: 13642 Pneumologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres: GKV-Kosten 22,11 €einmal im Behandlungsfall (39)</p> <p>(8) EBM-Ziffer 13650: Zusatzpauschale Pneumologisch-Diagnostischer Komplex: GKV-Kosten 39,70 € einmal im Behandlungsfall (39)</p>	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Es wurden jeweils die mit aktuellem Stand der Lauer-Taxe (Stand: 15.03.2017) preisgünstigsten therapiegerechten Packungsgrößen ausgewählt und die der GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte entstehenden Kosten berechnet.

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-1 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-2 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Cetuximab	Erwachsene Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin	<u>Prämedikation:</u>  Einmalig 1-mal vor der ersten Infusion: Dexamethason 8 – 16 mg/Tag, oral Diphenhydramin 50 mg/Tag, intravenös	6,38 €– 8,29 €	6.150,32 €– 56.803,08 €
Cisplatin	Erwachsene Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin	<u>Cisplatin</u> <u>Begleitmedikation</u>  Hydrierung: NaCl 0,9 % Infusionslösung 3 – 4,4 l/Tag Forcierte Diurese: Mannitol 10 % Infusionslösung, 375 ml/Tag	Monotherapie: 982,28 €– 1.321,32 €  Kombinations- therapie: 321,13 €– 431,97 €  Induktions- chemotherapie in Kombination mit Docetaxel und 5-FU, gefolgt von Chemoradio- therapie: 56,67 €– 76,23 €	946.917,92 €– 9.053.684,64 €  309.569,32 €– 2.959.858,44 €  54.629,88 €– 522.327,96 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
			Induktionschemotherapie gefolgt in Kombination mit Docetaxel und 5-FU, von Radiotherapie: 75,56 €– 101,64 €	72.839,84 €– 696.437,28 €
Bleomycin	Erwachsene Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin	<u>Begleitdiagnostik:</u>  Röntgenübersichtsaufnahme(n) der Brustorgane einschließlich Durchleuchtung [EBM-Ziffer 34242]  Pneumologische Grundpauschale [EBM-Ziffer 13641, 13642]  Zusatzpauschale Pneumologisch-Diagnostischer Komplex [EBM-Ziffer 13650]	Bei einer Gesamthöchstdosis von 400 mg: 123,51 €  Bei Bestimmung der Höchstdosis über das Auftreten einer Stomatitis: 649,34 €– 773,58 €	119.063,64 €– 5.300.570,16 €
EBM = Einheitlicher Bewertungsmaßstab; NaCl = Natriumchlorid; SCCHN = Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs				

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>(1)</sup>	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Nivolumab	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 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Monotherapien			
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 €
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 €
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 €
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 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>(1)</sup>	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Kombinationstherapien			
Cetuximab + Cisplatin + 5-FU <sup>(2)</sup>	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 €
Cetuximab + Carboplatin + 5-FU <sup>(2)</sup>	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 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>(1)</sup>	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
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 €
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 €
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 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>(1)</sup>	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
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 €
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 €
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 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>(1)</sup>	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
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 €
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 €
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>			
<i>Cetuximab<sup>(3,4)</sup></i>	<i>Erwachsene Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin</i>	<i>74.877,28 €– 74.879,19 €  (71.178,90 €+ 3.692,00 €+ 6,38 € bis 8,29 €)</i>	<i>72.181.697,92 €– 513.072.209,88 €</i>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>(1)</sup>	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
<i>Docetaxel<sup>(5)</sup></i>	<i>Erwachsene Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin</i>	<i>36.789,48 €  (32.577,48 € + 4.212,00 €)</i>	<i>35.465.058,72 € – 252.081.516,96 €</i>
<p>5-FU = 5-Fluorouracil; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; KOF = Körperoberfläche; 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>(2) Im Rahmen der Kombinationstherapie mit Cetuximab werden 5-FU und Cisplatin bzw. Carboplatin für maximal 6 Zyklen gegeben. Anschließend wird Cetuximab in Monotherapie als Erhaltungstherapie bis zur Progression der Erkrankung gegeben.</p> <p>(3) ERBITUX 100 ml: Apothekenverkaufspreis 1.464,46 €(Stand Lauer-Taxe 15.03.2017), GKV-Kosten 1.352,79 €</p> <p>(4) ERBITUX 20 ml: Apothekenverkaufspreis 301,68 €(Stand Lauer-Taxe 15.03.2017), GKV-Kosten 277,94 €</p> <p>(5) DOCETAXEL Aurobindo 20 mg/ml 80 mg: Apothekenverkaufspreis 659,01 €(Stand Lauer-Taxe 15.03.2017), GKV-Kosten 626,49 €, Dosierung wie in CA209-141: wöchentlich 30mg/m<sup>2</sup> KOF</p> <p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1 , sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>Zur besseren Vergleichbarkeit werden die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt für jede einzelne ZVT so ausgewiesen, als ob die gesamte Zielpopulation bzw. Patientengruppe vollständig die jeweilige Therapie erhielte.</p>			

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Therapieoptionen sind für Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem SCCHN mit Progression während oder nach Platin limitiert. Es gibt keine standardisierte Zweitlinientherapie. Die Therapie erfolgt patientenindividuell nach Maßgabe des Arztes. Dabei werden in der klinischen Praxis v.a. Monotherapien mit dem zugelassenem MTX sowie mit den

nicht-zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffklassen Cetuximab oder Taxanen eingesetzt (siehe Abschnitt 3.1.2).

Mit Nivolumab steht für Patienten im Anwendungsgebiet nun eine neue Substanz zur Verfügung, die sowohl im Endpunkt Überleben als auch bei der Verträglichkeit der patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes, bestehend aus den in der klinischen Praxis bevorzugten Wirkstoffen Cetuximab, Docetaxel und MTX, überlegen ist. Vor dem Hintergrund der klinischen Daten von Nivolumab kann davon ausgegangen werden, dass mit der Zulassung ein Großteil der Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem SCCHN mit Progression während oder nach Platin Nivolumab erhalten wird. Es ist dabei zu berücksichtigen, dass der künftige Einsatz von Nivolumab durch die individuelle Patientenkonstitution und –präferenz zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung beeinflusst wird. Dazu liegen keine belastbaren Daten vor, die das Ausmaß dieser Faktoren beschreiben. Ferner werden weitere Zulassungen von Wirkstoffen zur Behandlung des rezidivierten oder metastasierten SCCHN erwartet. Auch aufgrund dieser Dynamik sind Aussagen über die Entwicklung der Versorgungsanteile von Nivolumab Patienten mit Unsicherheiten behaftet.

Im Folgenden werden mögliche Einflussfaktoren auf den Versorgungsanteil von Nivolumab dargestellt.

#### Patientenpräferenz und Versorgungskontext

Der Behandlung der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt maßgeblich eine patientenindividuelle Therapieentscheidung zugrunde. Sie ist daher abhängig von der anatomischen Tumorlokalisierung, dem Verlauf der Grunderkrankung, dem Allgemeinzustand des Patienten, der voraussichtlichen Compliance und Toleranz der Therapie, sowie der Art, Wirkung und Verträglichkeit vorheriger Therapieregime (8, 41). Des Weiteren spielt auch der individuelle Therapiewunsch des Patienten eine zu berücksichtigende Rolle bei der Therapiefindung.

In der Versorgungsrealität ist nicht für alle Patienten der Zielpopulation eine antineoplastische systemische Behandlung indiziert. Vielmehr ist anzunehmen, dass aus klinischen Gründen wie dem bisherigen Krankheitsverlauf, der allgemeinen Konstitution des Patienten, dem Vorliegen anderer Grunderkrankungen (Komorbidität), sowie individueller Nutzenabwägungen und Präferenzen von Patienten nicht alle Patienten eine weitere systemische antineoplastische Therapie erhalten.

Ein Teil der Patienten in der Zielpopulation wird keine Therapie mit Nivolumab erhalten. Mögliche Gründe hierfür sind:

- Individuelle Nutzen-Risikoabwägung bei besonderen Patientenpopulationen gemäß Fachinformation sowie bei Schwangerschaft bzw. in der Stillzeit.

- Entscheidung des Patienten gegen eine Immuntherapie mit Nivolumab, insbesondere wegen des substanzspezifischen immunvermittelten Nebenwirkungsspektrums oder der regelmäßigen Infusionsgabe.
- Präferenzen des Arztes oder der Patienten für Therapiealternativen.
- Einschluss in eine klinische Studie.

### Kontraindikationen

In der Fachinformation von Nivolumab ist als Kontraindikation „Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der [...] sonstigen Bestandteile“ angegeben (18). Es wird davon ausgegangen, dass nur sehr wenige Patienten aufgrund dieser Einschränkungen keine Therapie mit Nivolumab erhalten werden. Daher wird die Zielpopulation nicht aufgrund von Kontraindikationen eingeschränkt.

### Therapieabbrüche

Informationen über Therapieabbrüche unter Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet können bislang ausschließlich aufgrund der Daten in der relevanten Zulassungsstudie gewonnen werden. Eine Übersicht der Abbruchraten ist der Tabelle 3-O zu entnehmen.

Tabelle 3-O: Übersicht zu den Therapieabbrüchen unter Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet

Studie	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Therapieabbruch unter Nivolumab wegen UE
CA209-141	Erwachsene Patienten mit SCCHN mit Progression während oder nach Platin (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation)	23,3 % (55/236)
UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se) Quelle: (42)		

### Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die vom G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet definierte ZVT patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes umfasst nicht-medikamentöse Therapieverfahren sowie systemische Mono- oder Kombinationstherapien mit Cetuximab, MTX, Cisplatin, Carboplatin, Docetaxel, 5-FU oder Bleomycin.

Gemäß aktueller Leitlinien und der klinischen Praxis kommen derzeit MTX, Taxane und Cetuximab jeweils als Monotherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet zum Einsatz (siehe Abschnitt 3.1.2). Chemotherapien wie MTX und Taxane gehen mit einer vergleichsweise hohen Toxizität einher, die den Einsatz in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand der Patienten limitieren. Des Weiteren wird von einigen Patienten eine weitere Chemotherapie abgelehnt.

Vor dem Hintergrund der klinischen Daten von Nivolumab kann davon ausgegangen werden, dass mit der Zulassung ein Großteil der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet Nivolumab erhalten wird.

#### Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Die Versorgung von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren findet zu einem bedeutsamen Anteil stationär statt. Nach den Daten des Statistischen Bundesamtes wurden im Jahr 2015 in Deutschland 74.009 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren in Krankenhäusern diagnostiziert (ICD 10 C00-C14 und C30-C32). Dabei ist zu beachten, dass bei mehrfach im Jahr vollstationär behandelten Patienten und Patientinnen für jeden Krankenhausaufenthalt ein vollständiger Datensatz erstellt wird (43). Die durchschnittliche Verweildauer wird mit 8,8 Tagen für die ICD 10 C00-C14 angegeben. Für die ICD 10 C30-C32 sind keine Daten vom Statistischen Bundesamt hinterlegt.

Bei Neubildungen im Kopf-Hals-Bereich sind mehrere DRG vorgesehen (Tabelle 3-P).

Tabelle 3-P: DRG bei Neubildungen im Kopf-Hals-Bereich

<b>DRG</b>	<b>Bezeichnung</b>	<b>Mittlere Verweildauer (Tage)</b>
D02A	Komplexe Resektionen mit Rekonstruktionen an Kopf und Hals mit komplexem Eingriff oder mit Kombinationseingriff mit äußerst schweren CC	21,1
D02B	Komplexe Resektionen mit Rekonstruktionen an Kopf und Hals ohne komplexen Eingriff, ohne Kombinationseingriff mit äußerst schweren CC	15,1
D08A	Eingriffe an Mundhöhle und Mund bei bösartiger Neubildung mit äußerst schweren CC	8,8
D08B	Eingriffe an Mundhöhle und Mund bei bösartiger Neubildung ohne äußerst schwere CC	4,4
D09Z	Tonsillektomie bei bösartiger Neubildung oder verschiedene Eingriffe an Ohr, Nase, Mund und Hals mit äußerst schweren CC	6,3
D19Z	Strahlentherapie bei Krankheiten und Störungen des Ohres, der Nase, des Mundes und des Halses, Bestrahlungen an mindestens 9 Tagen	21,5
D20Z	Andere Strahlentherapie bei Krankheiten und Störungen des Ohres, der Nase, des Mundes und des Halses, mehr als ein Belegungstag	5,6
D24A	Komplexe Hautplastiken und große Eingriffe an Kopf und Hals mit äußerst schweren CC oder mit Kombinationseingriff ohne äußerst schwere CC	21,3
D24B	Komplexe Hautplastiken und große Eingriffe an Kopf und Hals ohne äußerst schwere CC, ohne Kombinationseingriff	11,1
D25A	Mäßig komplexe Eingriffe an Kopf und Hals bei bösartiger Neubildung mit äußerst schweren CC oder Strahlentherapie mit operativem Eingriff	21,8

DRG	Bezeichnung	Mittlere Verweildauer (Tage)
D25B	Mäßig komplexe Eingriffe an Kopf und Hals bei bösartiger Neubildung ohne äußerst schwere CC	8,6
D28Z	Monognathe Osteotomie und komplexe Eingriffe an Kopf und Hals oder andere Eingriffe an Kopf und Hals bei bösartiger Neubildung oder Rekonstruktion mit Gesichtsepithesen	4,7
D33Z	Mehrzeitige komplexe OR-Prozeduren bei Krankheiten und Störungen des Ohres, der Nase, des Mundes und des Halses	16,0
D35Z	Eingriffe an Nase, Nasennebenhöhlen und Tonsillen bei bösartiger Neubildung	4,6
D60A	Bösartige Neubildungen an Ohr, Nase, Mund und Hals, mehr als ein Belegungstag, mit äußerst schweren oder schweren CC, mit starrer Endoskopie	6,3
D60B	Bösartige Neubildungen an Ohr, Nase, Mund und Hals, mehr als ein Belegungstag, mit äußerst schweren oder schweren CC, ohne starre Endoskopie	8,6
D60C	Bösartige Neubildungen an Ohr, Nase, Mund und Hals, ein Belegungstag oder ohne äußerst schwere oder schwere CC	3,6
CC = Komplikationen oder Komorbiditäten; DRG = Diagnosebezogene Fallgruppe; OR = Operating Room Prozeduren		

Quelle: (44)

Eine tiefere Differenzierung der stationären Daten, z.B. nach Stadium der Erkrankung, der Histologie oder der Vorbehandlungssituation, ist aufgrund fehlender geeigneter Daten nicht möglich.

Für Nivolumab liegt ein Status 1 für eine Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode (NUB) vor (44); ein zusätzliches Budget für den stationären Einsatz der Substanz wird derzeit mit den Kostenträgern vereinbart.

Insgesamt betrachtet liegen derzeit keine Daten zur Differenzierung zwischen ambulanter oder stationärer Versorgung der Patienten im Anwendungsgebiet von Nivolumab vor.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Aufgrund einer Vielzahl von Einflussfaktoren auf den zukünftigen Einsatz der vorhandenen Therapieoptionen ist eine belastbare Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile für Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet derzeit nicht möglich. Der tatsächliche Einsatz von Nivolumab in diesem Anwendungsgebiet wird sich erst in den nächsten Jahren auf Basis von Verordnungsdaten näher beschreiben lassen.

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Für die Angaben in Kapitel 3.3 wurden die folgenden Informationsquellen verwendet:

Die empfohlenen Maßnahmen für die Behandlung des lokoregionären Rezidivs (Zweitbestrahlung und Salvage-Operation) basieren auf der S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms, der Publikation von Agra et al. (2003) sowie den aktuellen interdisziplinären Empfehlungen von Stasche et al. (2016) zur Therapie von Kopf-Hals-Tumoren 2016/17 (10, 11, 15). Die Kosten für die Zweitbestrahlung und Salvage-Operation wurden anhand öffentlich verfügbarer Quellen (14, 17) geschätzt.

Die Informationen zu Dosierung und Therapieschemata wurden den aktuellen Fachinformationen der zu berücksichtigenden Wirkstoffe entnommen.

Die aktuellen Kosten der Therapie basieren auf den Angaben der Lauer-Taxe (Lauer-Taxe online entsprechend WEBAPO<sup>®</sup> InfoSystem).

Die Kostendarstellung für die Herstellung applikationsfertiger parenteraler Zubereitungen beruht auf der Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) und insbesondere ihrer aktuellen Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“.

Alle Angaben zu DDD-Festlegungen wurden dem amtlichen ATC-Index mit DDD-Angaben für das Jahr 2017 des DIMDI entnommen.

Die durchschnittliche KOF, die für darauf bezogene Dosisberechnungen herangezogen wird, entstammt den Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes für die deutsche Bevölkerung.

Angaben zu den Kosten von zusätzlichen GKV-Leistungen basieren sowohl auf den Angaben der Lauer-Taxe (Lauer-Taxe online entsprechend WEBAPO<sup>®</sup> InfoSystem) als auch dem EBM.

Darüber hinaus wurden Informationen aus Dokumenten bestehender Beschlüsse des G-BA zur Frühen Nutzenbewertung einbezogen.

Informationen zur Beschreibung der Versorgungsanteile wurden der ESMO-Leitlinie (41), der Fachinformation zu Nivolumab sowie dem Abschnitt 4.3.1.3.1.7 von Modul 4 entnommen. Informationen zum ambulanten und stationären Versorgungsbereich wurden aus Publikationen des Statistischen Bundesamts zu Krankenhäusern und dem Fallpauschalenkatalog 2016 entnommen.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Merck. Fachinformation Erbitux<sup>®</sup> 5 mg/ml Infusionslösung; Stand: Juni 2014. Darmstadt: Merck KGaA; 2014. Available from: <https://www.fachinfo.de>.
2. medac. Fachinformation Methotrexat HC 1000 mg Lösung medac Methotrexat HC 5000 mg Lösung medac; Stand: Januar 2015. Hamburg: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH; 2015. Available from: <https://www.fachinfo.de>.
3. medac. Fachinformation Cisplatin 0,5 mg/ml Lösung medac; Stand: Januar 2014. Hamburg: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH; 2014. Available from: <https://www.fachinfo.de>.
4. PFIZER. Fachinformation Docetaxel Hospira 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Juni 2016. Berlin: PFIZER PHARMA GmbH; 2016. Available from: <http://fachinformation.srz.de/pdf/pfizerpharma/docetaxelhospira10mgml.pdf>.
5. axios Pharma. Fachinformation axicarb<sup>®</sup> 10 mg/ml Infusionslösung; Stand: Dezember 2008. Bielefeld: axios Pharma GmbH; 2008. Available from: <http://www.axios-pharma.de/axios/doccheck/deutsch-download/axicarb.pdf>.
6. Bendalis. Fachinformation BENDA-5 FU 50 mg/ml; Stand: November 2013. Oberhaching: Bendalis GmbH; 2013. Available from: <https://www.fachinfo.de>.
7. cell pharm. Fachinformation BLEO-cell<sup>®</sup> Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Stand: Februar 2014. Bad Vibel: cell pharm GmbH; 2014. Available from: <http://fachinformation.srz.de/pdf/cellpharm/bleo-cellpulverzurherstellungeinerinjektionsloesung.pdf>.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-175, Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA, Wirkstoff Nivolumab, Datum des Gespräches 08.02.2017; Niederschrift vom 02.03.2017. 2017.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-065, Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA, Wirkstoff Nivolumab, Datum des Gespräches 22.06.2016; Niederschrift vom 25.07.2016. 2016.
10. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. Mundhöhlenkarzinom "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms". Berlin. 2012. Available from: [http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx\\_sbdownloader/S3-Mundhoehlenkarzinom-OL-Langversion .pdf](http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/S3-Mundhoehlenkarzinom-OL-Langversion.pdf).
11. Stasche N, Schmieder A, Brümmendorf T, Claßen J. Kopf-Hals-Tumoren inkl. Nasopharynx-Ka. In: Preiß J, Honecker F, Claßen J, Dornoff W, editors. Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie 2016/17. 18. Auflage. München: W. Zuckschwerdt Verlag; 2016. p. 109-16.
12. Kassenärztliche Bundesvereinigung, Dezernat 3 - Vergütung, Gebührenordnung und Morbiditätsorientierung. EBM-Ziffer für Strahlentherapie mittels Intensitätsmodulierter Radiotherapie (IMRT); E-Mail vom 25.10.2016. 2016.
13. DIMDI - Bundesministerium für Gesundheit. Operationen- und Prozedurenschlüssel 2016; Stand 16. Oktober 2015. 2016. Available from: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/ops/kodesuche/onlinefassungen/opshtml2016/index.htm>.
14. Institut für das Entgeldsystem im Krankenhaus. DRG Strahlentherapie: D19Z; DRGs Salvage-Operation: D02A, D02B, D09Z, D24A, D24B, D25A, D25B, D33Z; G-DRG-Browser 2014/2015. Siegburg: Institut für das Entgeldsystem im Krankenhaus; 2016. Available from: [http://www.g-drg.de/cms/Datenbrowser\\_und\\_Begleitforschung/Datenveroeffentlichung\\_gem\\_21\\_KHEntgG/G-DRG-Browser](http://www.g-drg.de/cms/Datenbrowser_und_Begleitforschung/Datenveroeffentlichung_gem_21_KHEntgG/G-DRG-Browser).
15. Agra IM, Carvalho AL, Pontes E, Campos OD, Ulbrich FS, Magrin J, et al. Postoperative complications after en bloc salvage surgery for head and neck cancer. Archives of otolaryngology--head & neck surgery. 2003;129(12):1317-21.
16. GKV-Spitzenverband Verband der Privaten Krankenversicherung und Deutschen Krankenhausgesellschaft. Vereinbarung gemäß § 10 Abs. 9 KHEntgG für den Vereinbarungszeitraum 2016 vom 12.10.2015. Berlin, Köln: GKV-Spitzenverband Verband der Privaten Krankenversicherung und Deutschen Krankenhausgesellschaft; 2015. Available from: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/bundesbasisfallwert/KH\\_BBFW\\_2016.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/bundesbasisfallwert/KH_BBFW_2016.pdf) .
17. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 4. Quartal 2016. 2016. 28. November 2016. Available from: [http://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_Stand\\_4\\_Quartal\\_2016.pdf](http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_4_Quartal_2016.pdf).
18. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: April 2017. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2017. Available from: <https://www.fachinfo.de>.
19. Accord. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Fluorouracil Accord 50 mg/ml Injektions-/ Infusionslösung; Stand: April 2016. Middlesex, UK: Accord

- Healthcare Limited; 2016. Available from: [http://accord-healthcare.de/fileadmin/user\\_upload/Produkte/fachinformationen/aktuell\\_20160622/FI\\_Fluorouracil\\_Accord\\_09.05.2016.pdf](http://accord-healthcare.de/fileadmin/user_upload/Produkte/fachinformationen/aktuell_20160622/FI_Fluorouracil_Accord_09.05.2016.pdf).
20. Statistisches Bundesamt. Ergebnisse des Mikrozensus 2013 - Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. 2017. 15. Mai 2017. Available from: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>.
  21. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition. 1989;5(5):303-11; discussion 12-3.
  22. DIMDI - WiDO Wissenschaftliches Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2017. 2017. Available from: [http://www.wido.de/arz\\_atcddd-klassifi.html](http://www.wido.de/arz_atcddd-klassifi.html).
  23. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eribulin. Vom 19. April 2012. 2012. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
  24. Lauer-Taxe WEBAPO Infosystem. Preis-Info für Nivolumab und die ZVT inkl. Begleitmedikation; Stand: 15.03.2017 bzw. 15.05.2017. 2017. Available from: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx>.
  25. GKV-Spitzenverband. Festbeträge und Zuzahlungsfreistellungsgrenzen, Festbetragslinien für bekannte Wirkstärken-Packungsgrößen- Kombinationen für alle Festbetragsgruppen nach § 35 SGB V; Stand: 01.01.2017. 2017. Available from: [https://www.gkv-spitzenverband.de/am\\_festbeträge](https://www.gkv-spitzenverband.de/am_festbeträge).
  26. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Siltuximab. Vom 04. Dezember 2014. 2014. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
  27. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Trastuzumab Emtansin. Vom 19. Juni 2014. 2014. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
  28. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Radium-223-dichlorid. Vom 19. Juni 2014. 2014. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
  29. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB

- V - Nivolumab. Vom 04. Februar 2016. 2016. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Cabozantinib (neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom). Vom 20. April 2017. 2017. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
31. GKV-Spitzenverband und Deutscher Apothekerverband. Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung). 01. Oktober 2009. 2009. Available from: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/20100101\\_Hilfstaxe\\_11521.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/20100101_Hilfstaxe_11521.pdf).
32. GKV-Spitzenverband und Deutscher Apothekerverband. Hilfstaxe Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. 01. Oktober 2015. 2015. Available from: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/Anlage\\_3\\_der\\_Hilfstaxe\\_Stand\\_01102015.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/Anlage_3_der_Hilfstaxe_Stand_01102015.pdf).
33. GKV-Spitzenverband und Deutscher Apothekerverband. 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 01.10.2009. Vertrag vom 01.03.2016. Inkrafttreten zum 01.03.2016. 2016. Available from: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/AM\\_7\\_Ergaenzungsvereinbarung\\_zum\\_Vertrag\\_ueber\\_die\\_Preisbildung\\_g\\_fuer\\_Stoffe\\_und\\_Zuberereitungen\\_aus\\_Stoffen\\_vom\\_01102009\\_gueltig\\_ab\\_01032016.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/AM_7_Ergaenzungsvereinbarung_zum_Vertrag_ueber_die_Preisbildung_g_fuer_Stoffe_und_Zuberereitungen_aus_Stoffen_vom_01102009_gueltig_ab_01032016.pdf).
34. Dermapharm. Fachinformation Cortidexason 0,5 mg Tabletten Cortidexason 1,5 mg Tabletten Cortidexason 4 mg Tabletten Cortidexason 8 mg Tabletten Dexamethason; Stand: Juli 2013. Grünwald: Dermapharm AG; 2013. Available from: <https://www.fachinfo.de>.
35. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab; Final Clinical Study Report for Study CA209141; AN OPEN LABEL, RANDOMIZED PHASE 3 CLINICAL TRIAL OF NIVOLUMAB VS THERAPY OF INVESTIGATOR'S CHOICE IN RECURRENT OR METASTATIC PLATINUM-REFRACTORY SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE HEAD AND NECK (SCCHN); Report Date: June 7, 2016. 2016.
36. Accord. Fachinformation Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: April 2015. Middlesex, UK: Accord Healthcare Limited; 2015. Available from: [https://www.gelbe-liste.de/produkte/cisplatin-accord-1-mg-ml-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung-10-ml\\_546845/fachinformation](https://www.gelbe-liste.de/produkte/cisplatin-accord-1-mg-ml-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung-10-ml_546845/fachinformation).
37. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen

- nach § 35a SGB V - Osimertinib. Vom 15. September 2016. 2016. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pixantron – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 154, Stand: 27.02.2013. Köln 2013. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
39. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 2. Quartal 2017. 2017. 06. April 2017. Available from: [http://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_Stand\\_2\\_Quartal\\_2017.pdf](http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_2_Quartal_2017.pdf).
40. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab. Vom 4. Februar 2016. 2016. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
41. Gregoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Felip E, Group E-E-EGW. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2010;21 Suppl 5:v184-6.
42. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab Addendum 01 to the Final Clinical Study Report for Study CA209141; AN OPEN LABEL, RANDOMIZED PHASE 3 CLINICAL TRIAL OF NIVOLUMAB VS THERAPY OF INVESTIGATOR'S CHOICE IN RECURRENT OR METASTATIC PLATINUM-REFRACTORY SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE HEAD AND NECK (SCCHN); Report Date 17.11.2016. 2016.
43. Statistisches Bundesamt. Gesundheit. Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschl. Sterbe- und Stundenfälle). 2015; Fachserie 12 Reihe 6.2.1; Erschienen am 24.11.2016, Artikelnummer: 2120621157004. Wiesbaden 2016. Available from: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/DiagnosedatenKrankenhaus2120621157004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/DiagnosedatenKrankenhaus2120621157004.pdf?__blob=publicationFile).
44. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2016: Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden; Fallpauschalen-Katalog, G-DRG-Version 2016, Stand: 29.10.2015. Siegburg: 2016.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nachfolgend finden sich die relevanten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung aus der Fachinformation für Nivolumab (1).

#### „4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

##### Dosierung

##### *OPDIVO als Monotherapie*

Die empfohlene Dosis OPDIVO beträgt 3 mg/kg Körpergewicht Nivolumab, die alle 2 Wochen intravenös über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht wird.

##### *OPDIVO in Kombination mit Ipilimumab*

Die empfohlene Dosis beträgt 1 mg/kg Nivolumab, die alle 3 Wochen intravenös über einen Zeitraum von 60 Minuten infundiert wird. Dabei werden die ersten 4 Dosen kombiniert mit anschließender Gabe von 3 mg/kg Ipilimumab, das über einen Zeitraum von 90 Minuten intravenös verabreicht wird. Anschließend folgt eine zweite Phase, in welcher 3 mg/kg Nivolumab alle 2 Wochen intravenös über einen Zeitraum von 60 Minuten infundiert wird.

Die Behandlung mit OPDIVO, entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab, sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen besteht oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird. Untypisches Ansprechen (z. B. eine initiale vorübergehende Zunahme der Tumorgröße oder kleine, neue Läsionen innerhalb der ersten Monate gefolgt von einer Schrumpfung des Tumors) wurde beobachtet. Bei klinisch stabilen Patienten mit initialen Anzeichen einer Krankheitsprogression wird empfohlen, die Behandlung mit Nivolumab fortzusetzen bis eine Krankheitsprogression bestätigt ist.

Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird nicht empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise ein Aufschieben einer Dosis oder ein dauerhafter Abbruch der Behandlung erforderlich. Richtlinien zum dauerhaften Absetzen oder Aufschieben von Dosen werden in Tabelle 1 beschrieben. Detaillierte Richtlinien zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen werden im Abschnitt 4.4 beschrieben.

<b>Tabelle 1: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für OPDIVO oder OPDIVO in Kombination mit Ipilimumab</b>		
<b>Immunvermittelte Nebenwirkung</b>	<b>Schweregrad</b>	<b>Behandlungsmodifikation</b>
Immunvermittelte Pneumonitis	Pneumonitis Grad 2	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben, radiologisch erkennbare Veränderungen sich gebessert haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	Pneumonitis Grad 3 oder 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Kolitis	Diarrhö oder Kolitis Grad 2	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden, falls erforderlich, beendet ist
	Diarrhö oder Kolitis Grad 3 - OPDIVO-Monotherapie	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	- OPDIVO + Ipilimumab	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Hepatitis	Diarrhö oder Kolitis Grad 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
	Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Gesamtbilirubin Grad 2	Dosis(en) aufschieben bis die Laborwerte auf den Ausgangswert zurückgegangen sind und die Behandlung mit Corticosteroiden, falls erforderlich, beendet ist
Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung	Erhöhung von AST, ALT, oder Gesamtbilirubin Grad 3 oder 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
	Kreatinin-Erhöhung Grad 2 oder 3	Dosis(en) aufschieben bis das Kreatinin auf den Ausgangswert zurückgegangen ist und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
Immunvermittelte Endokrinopathien	Kreatinin-Erhöhung Grad 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
	Symptomatische Grad 2 oder 3 Hypothyreose, Hyperthyreose, Hypophysitis Grad 2 Nebenniereninsuffizienz Grad 3 Diabetes	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden (falls nötig bei Symptomen akuter Entzündung) beendet ist. Die Behandlung mit OPDIVO sollte begleitend zur Hormonersatztherapie <sup>a</sup> fortgeführt werden, sofern keine Symptome auftreten
	Grad 4 Hypothyreose Grad 4 Hyperthyreose Grad 4 Hypophysitis Grad 3 oder 4 Nebenniereninsuffizienz Grad 4 Diabetes	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab

<b>Tabelle 1:</b>	<b>Empfohlene Behandlungsmodifikationen für OPDIVO oder OPDIVO in Kombination mit Ipilimumab</b>	
Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut	Hautausschlag Grad 3	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	Hautausschlag Grad 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
	Stevens-Johnson Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab (siehe Abschnitt 4.4)
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Grad 3 (erstes Auftreten)	Dosis(en) aufschieben
	Grad 3 Myokarditis	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
	Grad 4 oder wiederauftretender Grad 3; persistierender Grad 2 oder 3 trotz Behandlungsmodifikation; Fälle, in denen die Corticosteroiddosis nicht auf 10 mg Prednison oder das entsprechende Äquivalent pro Tag reduziert werden kann	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Hinweis: Toxizitätsgrade entsprechen den Kriterien des National Cancer Institute (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), Version 4.0 (NCI CTCAE v4).		
a Empfehlungen zur Anwendung von Hormonersatztherapie siehe Abschnitt 4.4.		

OPDIVO oder OPDIVO in Kombination mit Ipilimumab muss dauerhaft abgesetzt werden bei:

- Grad 4 oder wieder auftretenden Grad 3 Nebenwirkungen,
- Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen, die trotz Behandlung persistieren.

Patienten, die mit OPDIVO behandelt werden, ist die Patientenkarte auszuhändigen und sie müssen über die Risiken von OPDIVO informiert werden (siehe Packungsbeilage).

Wenn OPDIVO in Kombination mit Ipilimumab angewendet wird, soll bei Aufschiebung des einen Wirkstoffes auch die Gabe des anderen Wirkstoffs aufgeschoben werden. Wenn die Behandlung nach einer Pause wieder aufgenommen wird, sollte aufgrund individueller Beurteilung des Patienten entweder die Kombinationsbehandlung oder OPDIVO-Monotherapie wieder aufgenommen werden.

### Spezielle Patientenpopulationen

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von OPDIVO bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### *Ältere Menschen*

Bei älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Die Daten von Patienten mit NSCLC und SCCHN ab 75 Jahren sind begrenzt und lassen keine Schlussfolgerungen für diese Population zu.

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Auf der Grundlage von Daten zur Populations-Pharmakokinetik (PK) ist bei Patienten mit leichter oder mäßiger Niereninsuffizienz keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Daten

von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sind begrenzt und lassen keine Schlussfolgerungen für diese Population zu.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Auf der Grundlage von Daten zur Populations-PK ist bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Daten von Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion sind begrenzt und lassen keine Schlussfolgerungen für diese Populationen zu. OPDIVO muss bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Gesamtbilirubin  $>1,5 \times$  bis  $3 \times$  die obere Normgrenze [ULN] und beliebige AST) oder stark eingeschränkter Leberfunktion (Gesamtbilirubin  $>3 \times$  ULN und beliebige AST) mit Vorsicht angewendet werden.

#### Art der Anwendung

OPDIVO ist nur zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Es wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht. Die Infusion muss über einen sterilen, pyrogenfreien In-Line-Filter mit geringer Proteinbindung und einer Porengröße von 0,2 bis 1,2  $\mu\text{m}$  verabreicht werden.

OPDIVO darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden.

Die erforderliche Gesamtdosis OPDIVO kann unverdünnt als Lösung mit 10 mg/ml oder mittels einer Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%) für Injektionszwecke oder Glucoselösung 50 mg/ml (5%) für Injektionszwecke bis auf eine Konzentration von 1 mg/ml verdünnt infundiert werden.

Wenn OPDIVO in Kombination mit Ipilimumab angewendet wird, soll OPDIVO zuerst gegeben werden, gefolgt von Ipilimumab am gleichen Tag. Für jede Infusion sind separate Infusionsbeutel und Filter zu verwenden.

Für Anweisungen zur Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Wenn Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab angewendet wird, lesen Sie vor Behandlungsbeginn die Fachinformation für Ipilimumab. Bei Anwendung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden höhere Häufigkeiten von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet als bei der Nivolumab-Monotherapie. Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen verbesserten sich oder verschwanden bei geeignetem Nebenwirkungsmanagement, einschließlich Einleitung einer Corticosteroid-Behandlung und Behandlungsmodifikationen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei der Kombinationstherapie wurden auch kardiale Nebenwirkungen und Lungenembolie berichtet. Patienten sollten fortlaufend auf kardiale und pulmonale Nebenwirkungen hin überwacht werden sowie vor und regelmäßig während der Behandlung auf klinische Anzeichen und Symptome und Laborwertabweichungen, die Störungen des Elektrolythaushalts und Dehydratation erkennen lassen. Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab muss bei lebensbedrohlichen oder schweren wiederauftretenden kardialen und pulmonalen Nebenwirkungen abgesetzt werden.

Patienten sollten engmaschig überwacht werden (mindestens bis zu 5 Monate nach der letzten Dosis), da Nebenwirkungen unter Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab jederzeit während oder nach der Behandlung auftreten können.

Bei vermuteten immunvermittelten Nebenwirkungen sollte zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen eine angemessene Abklärung durchgeführt werden. In Abhängigkeit vom Schweregrad der Nebenwirkung sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und die Patienten mit Corticosteroiden behandelt werden. Wenn eine Immunsuppression mit Corticosteroiden zur Behandlung von Nebenwirkungen eingesetzt wird, sollte die Corticosteroidtherapie nach Besserung der Nebenwirkungen über mindestens einen Monat ausgeschlichen werden. Ein zu schnelles Ausschleichen kann zur Verschlechterung oder Wiederauftreten der Nebenwirkung führen. Wenn es trotz Corticosteroidanwendung zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, sollten zusätzlich nicht-steroidale Immunsuppressiva gegeben werden.

Die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab sollte nicht fortgesetzt werden, solange der Patient immunsuppressive Dosen von Corticosteroiden oder andere Immunsuppressiva erhält. Prophylaktisch sollten Antibiotika gegeben werden, um opportunistische Infektionen bei Patienten zu verhindern, die immunsuppressiv behandelt werden.

Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab muss bei jeder schweren wiederauftretenden immunvermittelten Nebenwirkung und bei jeder lebensbedrohlichen immunvermittelten Nebenwirkung dauerhaft abgesetzt werden.

#### Immunvermittelte Pneumonitis

Unter Nivolumab-Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden schwere Pneumonitis oder interstitielle Lungenerkrankung, auch mit tödlichem Verlauf, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis wie beispielsweise radiologische Veränderungen (z. B. fokale milchglasartige Dichteanhebung, fleckige Infiltrate), Dyspnoe und Hypoxie überwacht werden. Infektionen und krankheitsbedingte Ursachen sollten ausgeschlossen werden.

Bei Pneumonitis Grad 3 oder 4 muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt und mit einer Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 2 bis 4 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden.

Bei (symptomatischer) Pneumonitis Grad 2 sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und mit einer Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide fortgesetzt werden. Wenn es trotz der Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, sollte die Corticosteroid-Dosis auf 2 bis 4 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent erhöht werden und Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab muss dauerhaft abgesetzt werden.

#### Immunvermittelte Kolitis

Unter Nivolumab-Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden schwere Diarrhö oder Kolitis beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Diarrhö und weitere Symptome einer Kolitis wie Bauchschmerzen und Schleim oder Blut im Stuhl überwacht werden. Infektionen und krankheitsbedingte Ursachen sind auszuschließen.

Bei Diarrhö oder Kolitis Grad 4 muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt und es sollte eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden.

Bei Diarrhö oder Kolitis Grad 3 sollte die Nivolumab-Monotherapie aufgeschoben und eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden. Bei einer Besserung kann die Nivolumab-Monotherapie nach dem Ausschleichen der Corticosteroide fortgesetzt werden. Wenn es trotz der Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, muss die Nivolumab-Monotherapie dauerhaft abgesetzt werden. Eine Diarrhö oder Kolitis Grad 3, die bei Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab auftritt, erfordert ebenfalls ein dauerhaftes Absetzen der Behandlung und die Initiierung von Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent.

Bei Diarrhö oder Kolitis Grad 2 sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben werden. Bei anhaltenden Beschwerden sollte mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 0,5 bis 1 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent behandelt werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide (sofern erforderlich) fortgesetzt werden. Wenn es trotz der Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, sollte die Dosis auf 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent erhöht werden und Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab muss dauerhaft abgesetzt werden.

#### Immunvermittelte Hepatitis

Unter Nivolumab-Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurde eine schwere Hepatitis beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hepatitis wie ein Anstieg der Transaminasen und des Gesamtbilirubins überwacht werden. Infektionen und krankheitsbedingte Ursachen sind auszuschließen.

Bei Erhöhung der Transaminasen oder des Gesamtbilirubins Grad 3 oder 4 muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden und es sollte eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden.

Bei Erhöhung der Transaminasen oder des Gesamtbilirubins Grad 2 sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben werden. Bei anhaltenden Erhöhungen dieser Laborwerte sollte mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 0,5 bis 1 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent behandelt werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide (sofern erforderlich) fortgesetzt werden. Wenn es trotz der Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, sollte die Dosis auf 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent erhöht werden, und Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ist dauerhaft abzusetzen.

#### Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung

Unter der Behandlung mit Nivolumab-Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden schwere Nephritis und Nierenfunktionsstörungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Nephritis oder Nierenfunktionsstörung zu überwachen. Bei den meisten Patienten tritt eine asymptomatische Kreatininerhöhung im Serum auf. Krankheitsbedingte Ursachen sind auszuschließen.

Bei einer Kreatininerhöhung im Serum Grad 4 muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt und es sollte mit einer Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden.

Bei einer Kreatininerhöhung im Serum Grad 2 oder 3 sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und mit einer Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 0,5 bis 1 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide fortgesetzt werden. Wenn es trotz der Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, sollte die Dosis auf 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent erhöht werden, und Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ist dauerhaft abzusetzen.

#### Immunvermittelte Endokrinopathien

Unter Nivolumab-Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden schwere Endokrinopathien, einschließlich Hypothyreose, Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz (einschließlich sekundäre Nebenniereninsuffizienz), Hypophysitis (einschließlich Hypophyseninsuffizienz), Diabetes mellitus und diabetische Ketoazidose beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten sollten hinsichtlich klinischer Anzeichen und Symptome von Endokrinopathien und Hyperglykämie und Veränderungen der Schilddrüsenfunktion überwacht werden (zu Beginn der Behandlung, regelmäßig während der Behandlung und wenn es nach klinischer Beurteilung angezeigt ist). Patienten können mit Müdigkeit, Kopfschmerzen, psychischen Veränderungen, Bauchschmerzen, Veränderung der Stuhlgewohnheiten und Hypotonie oder unspezifischen Symptomen vorstellig werden, die anderen Ursachen, wie etwa Gehirnmetastasen oder der zugrundeliegenden Erkrankung, ähneln können. Bis eine andere Ätiologie identifiziert worden ist, sollten Anzeichen oder Symptome von Endokrinopathien als immunvermittelt betrachtet werden.

Bei symptomatischer Hypothyreose sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Hormonersatztherapie begonnen werden. Bei symptomatischer Hyperthyreose sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Behandlung mit Thyreostatika begonnen werden. Bei Verdacht auf eine akute Entzündung der Schilddrüse sollte auch eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent in Betracht gezogen werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide (sofern erforderlich) fortgesetzt werden. Die Schilddrüsenfunktion sollte weiterhin überwacht werden, um sicherzustellen, dass die passende Hormonersatztherapie angewandt wird. Bei lebensbedrohlicher Hyperthyreose oder Hypothyreose muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden.

Bei symptomatischer Nebenniereninsuffizienz Grad 2 sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer physiologischen Corticosteroid-Ersatztherapie begonnen werden. Bei schwerwiegender (Grad 3) oder lebensbedrohlicher (Grad 4) Nebenniereninsuffizienz muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden. Die Nebennierenfunktion und Hormonspiegel sollten weiterhin überwacht werden um sicherzustellen, dass die passende Corticosteroid-Ersatztherapie angewandt wird.

Bei symptomatischer Hypophysitis von Grad 2 oder 3 sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Hormonersatztherapie begonnen werden. Bei Verdacht auf akute Entzündung der Hypophyse sollte

auch eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent in Betracht gezogen werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide (sofern erforderlich) fortgesetzt werden. Bei lebensbedrohlicher (Grad 4) Hypophysitis muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden. Die Hypophysenfunktion und Hormonspiegel sollten weiterhin überwacht werden, um sicherzustellen, dass die passende Hormonersatztherapie angewandt wird.

Bei symptomatischem Diabetes sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Insulinersatztherapie begonnen werden. Der Blutzuckerspiegel sollte weiterhin überwacht werden, um sicherzustellen, dass die passende Insulinersatztherapie angewandt wird. Bei lebensbedrohlichem Diabetes muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden.

#### Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut

Unter Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und, weniger häufig, bei Nivolumab-Monotherapie wurden schwere Hautausschläge beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab sollte bei Hautausschlag Grad 3 aufgeschoben und bei Hautausschlag Grad 4 abgesetzt werden. Schwere Hautausschlag sollte mit hochdosierten Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent behandelt werden.

In seltenen Fällen wurden SJS und TEN berichtet, darunter waren auch einige Todesfälle. Wenn Symptome oder Anzeichen für SJS oder TEN auftreten, sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab abgesetzt und der Patient in eine spezialisierte Abteilung zur Beurteilung und Behandlung überwiesen werden. Wenn sich beim Patienten unter der Anwendung von Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab SJS oder TEN entwickelt haben, wird die dauerhafte Absetzung der Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Vorsicht ist geboten, wenn für einen Patienten, der zuvor bei Behandlung mit anderen immunstimulierenden Krebsmedikamenten eine schwere oder lebensbedrohliche Hautreaktion erlitten hat, die Anwendung von Nivolumab erwogen wird.

#### Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen wurden bei weniger als 1% der in klinischen Studien (in verschiedenen Dosierungen und bei diversen Tumorarten) mit Nivolumab-Monotherapie behandelten Patienten berichtet: Pankreatitis, Uveitis, Demyelinisierung, autoimmune Neuropathie (einschließlich Gesichtsnerv- und Abduzensparese), Guillain-Barré-Syndrom, myasthenes Syndrom und Enzephalitis.

In klinischen Studien von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden bei weniger als 1% der Patienten zusätzlich folgende klinisch signifikante, immunvermittelte Nebenwirkungen berichtet: Gastritis, Sarkoidose und Duodenitis.

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte eine adäquate Abklärung durchgeführt werden, um die Ursache zu bestätigen oder andere Gründe auszuschließen. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und Corticosteroide gegeben werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide fortgesetzt werden. Wenn eine schwere immunvermittelte Nebenwirkung erneut auftritt, sowie bei einer lebensbedrohlichen immunvermittelten Nebenwirkung ist Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abzusetzen.

In seltenen Fällen wurde Myotoxizität (Myositis, Myokarditis und Rhabdomyolyse) mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab berichtet, manche davon mit tödlichem Ausgang. Wenn ein Patient Anzeichen und Symptome einer Myotoxizität entwickelt, sollte er engmaschig überwacht und unverzüglich an einen Spezialisten zur Beurteilung und Behandlung überwiesen werden. Je nach Schweregrad der Myotoxizität sollte Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben oder abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2) und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

#### Infusionsreaktionen

In klinischen Studien mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden schwere Infusionsreaktionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Falls eine schwere oder lebensbedrohliche Infusionsreaktion auftritt, muss die Nivolumab-Infusion bzw. die Infusion von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab abgesetzt und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden. Patienten mit leichter oder mäßiger Infusionsreaktion können Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab unter engmaschiger Überwachung und dem Einsatz von Prämedikation gemäß lokalen Behandlungsrichtlinien zur Prophylaxe von infusionsbedingten Reaktionen erhalten.

#### Krankheitsspezifische Vorsichtsmaßnahmen

##### *Melanom*

Patienten mit einem anfänglichen ECOG-Performance-Status  $\geq 2$ , aktiven Hirnmetastasen oder Autoimmunerkrankung und Patienten, die vor Studienbeginn systemische Immunsuppressiva erhalten hatten, waren von den klinischen Studien mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ausgeschlossen. Patienten mit okulärem/uvealem Melanom waren von den klinischen Studien zum Melanom ausgeschlossen. Zusätzlich wurden bei der Studie CA209037 Patienten ausgeschlossen, die eine Nebenwirkung vom Grad 4 hatten, die in Zusammenhang mit einer anti-CTLA-4-Therapie stand (siehe Abschnitt 5.1). Ohne weitere Daten sollte Nivolumab bei diesen Patientenpopulationen mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen/Risikos im individuellen Einzelfall angewendet werden.

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. Bevor eine Behandlung mit der Kombination eingeleitet wird, wird den Ärzten empfohlen, die individuellen Patienten- und Tumorcharakteristika sorgfältig unter Berücksichtigung des beobachteten Nutzens und der Toxizität der Kombination relativ zur Nivolumab-Monotherapie zu bewerten (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

##### *Anwendung von Nivolumab bei Melanom-Patienten mit schnell fortschreitender Krankheit*

Ärzte sollten das verzögerte Einsetzen der Wirkung von Nivolumab berücksichtigen, bevor sie eine Behandlung bei Patienten mit schnell fortschreitender Krankheit beginnen (siehe Abschnitt 5.1).

##### *Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom*

Patienten mit einem anfänglichen ECOG-Performance-Status  $\geq 2$ , aktiven Hirnmetastasen oder einer Autoimmunerkrankung, einer symptomatischen interstitiellen Lungenerkrankung und Patienten, die vor Studienbeginn eine systemische immunsuppressive Therapie erhalten hatten, waren von den klinischen Studien bei NSCLC ausgeschlossen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Ohne weitere Daten sollte Nivolumab bei diesen Patientenpopulationen mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen/Risikos im individuellen Einzelfall angewendet werden.

Ärzte sollten das verzögerte Einsetzen der Wirkung von Nivolumab berücksichtigen, bevor sie eine Behandlung bei Patienten mit schlechteren prognostischen Merkmalen und/oder aggressivem Krankheitsverlauf beginnen. Beim NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie wurde innerhalb

der ersten 3 Monate bei den mit Nivolumab behandelten Patienten eine höhere Anzahl an Todesfällen beobachtet verglichen mit den mit Docetaxel behandelten Patienten. Faktoren, die in Verbindung mit frühen Todesfällen stehen, waren schlechtere prognostische Merkmale und/oder ein aggressiverer Krankheitsverlauf in Kombination mit niedriger oder fehlender Tumor-PD-L1-Expression (siehe Abschnitt 5.1).

#### *Nierenzellkarzinom*

Patienten wurden von der pivotalen Studie zum Nierenzellkarzinom ausgeschlossen bei Vorhandensein von Gehirnmetastasen oder Gehirnmilchstrangmetastasen in der Vorgeschichte, bei aktiver Autoimmunerkrankung oder bei einer Erkrankung, die eine Behandlung mit einer systemischen Immunsuppression erfordert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Ohne weitere Daten sollte Nivolumab bei diesen Patientenpopulationen mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen/Risikos im individuellen Einzelfall angewendet werden.

#### *Klassisches Hodgkin-Lymphom*

Patienten mit einer aktiven Autoimmunerkrankung und symptomatischer interstitieller Lungenkrankheit waren von den klinischen Studien zum cHL ausgeschlossen. Ohne weitere Daten sollte Nivolumab bei diesen Patientenpopulationen mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen/Risikos im individuellen Einzelfall angewendet werden.

#### *Komplikationen bei allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen (HSZT) bei klassischem Hodgkin-Lymphom*

Vorläufige Ergebnisse der Nachbeobachtung der Patienten, die sich nach der Behandlung mit Nivolumab einer allogenen HSZT unterzogen haben, zeigten eine höhere Anzahl an akuten Fällen von Transplantat-Wirt-Reaktionen (akute Graft-versus-Host-Krankheit = aGvHD) und transplantatbezogener Mortalität (TRM) als erwartet. Bis weitere Daten verfügbar werden, sollte im Einzelfall nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzens einer allogenen HSZT und des möglicherweise erhöhten Risikos von transplantatbezogenen Komplikationen individuell entschieden werden (siehe Abschnitt 4.8).

#### *Kopf-Hals-Tumoren*

Patienten mit einem anfänglichen ECOG-Performance-Status  $\geq 2$ , unbehandelten Hirnmetastasen, aktiver Autoimmunerkrankung, Erkrankungen, die eine systemische immunsuppressive Therapie erfordern oder Karzinomen mit primärer Lokalisation im Nasopharynx oder in der Speicheldrüse waren von der klinischen Studie bei SCCHN ausgeschlossen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Ohne weitere Daten sollte Nivolumab bei diesen Patientenpopulationen mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen/Risikos im individuellen Einzelfall angewendet werden.

Ärzte sollten das verzögerte Einsetzen der Wirkung von Nivolumab berücksichtigen, bevor sie eine Behandlung bei Patienten mit schlechteren prognostischen Merkmalen und/oder aggressivem Krankheitsverlauf beginnen. Bei Kopf-Hals-Tumoren wurde innerhalb der ersten 3 Monate bei den mit Nivolumab behandelten Patienten eine höhere Anzahl an Todesfällen beobachtet verglichen mit den mit Docetaxel behandelten Patienten. Faktoren, die in Verbindung mit frühen Todesfällen standen, waren ECOG Performance Status, schnelle Krankheitsprogression auf die vorherige Platintherapie und hohe Tumorlast.

#### Patienten mit kontrollierter Natriumdiät

Jeder ml dieses Arzneimittels enthält 0,1 mmol (2,5 mg) Natrium. Dies sollte bei der Behandlung von Patienten mit kontrollierter Natriumdiät berücksichtigt werden.

### Patientenkarte

Jeder Arzt, der OPDIVO verschreibt, muss sich mit der Fachinformation für Ärzte und den Behandlungsrichtlinien vertraut machen und die Risiken der Behandlung mit OPDIVO mit dem Patienten besprechen. Dem Patienten wird mit jeder Verschreibung eine Patientenkarte ausgehändigt.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Nivolumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper. Es wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudien als solches durchgeführt. Da monoklonale Antikörper nicht von Cytochrom-P450-Enzymen (CYPs) oder anderen Enzymen des Arzneimittelmetabolismus abgebaut werden, ist nicht zu erwarten, dass die Pharmakokinetik von Nivolumab durch die Hemmung oder Induktion dieser Enzyme durch gleichzeitig verabreichte Arzneimittel beeinflusst wird.

### Andere Arten von Wechselwirkungen

#### Systemische Immunsuppression

Vor Beginn der Nivolumab-Behandlung sollte die Anwendung systemischer Corticosteroide und anderer Immunsuppressiva wegen der potenziellen Beeinflussung der pharmakodynamischen Aktivität vermieden werden. Nach Beginn der Nivolumab-Behandlung jedoch können systemische Corticosteroide und andere Immunsuppressiva zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen angewendet werden. Vorläufige Ergebnisse zeigen, dass die Anwendung systemischer Corticosteroide nach Beginn der Nivolumab-Behandlung ein Ansprechen auf Nivolumab anscheinend nicht ausschließt.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Über die Anwendung von Nivolumab bei Schwangeren liegen keine Daten vor. Bei tierexperimentellen Reproduktionsstudien wurde embryofötale Toxizität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3). Humanes IgG4 passiert die Plazentaschranke und Nivolumab ist ein IgG4; daher kann Nivolumab potenziell von der Mutter auf den wachsenden Fötus übertragen werden. Die Anwendung von Nivolumab während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen, es sei denn, der klinische Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko. Wirksame Verhütungsmethoden sind für mindestens 5 Monate nach der letzten Gabe von Nivolumab anzuwenden.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Nivolumab in die Muttermilch übergeht. Da viele Arzneimittel, einschließlich Antikörper, in die Muttermilch ausgeschieden werden, ist ein Risiko für Neugeborene/ Kleinkinder nicht auszuschließen. Daher muss unter Abwägung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Behandlung für die Mutter eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Nivolumab unterbrochen werden soll.

### Fertilität

Es wurden keine Studien durchgeführt, um die Auswirkung von Nivolumab auf die Fertilität zu untersuchen. Daher ist die Auswirkung von Nivolumab auf die männliche oder weibliche Fertilität unbekannt.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Aufgrund seiner pharmakodynamischen Eigenschaften ist es unwahrscheinlich, dass Nivolumab die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Aufgrund potenzieller Nebenwirkungen wie Müdigkeit (siehe Abschnitt 4.8) sollten Patienten angewiesen werden, beim Autofahren oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein, bis sie sicher sind, nicht durch Nivolumab beeinträchtigt zu werden.

[...]

#### **4.9 Überdosierung**

In klinischen Studien wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. Bei Überdosierung müssen die Patienten sorgfältig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen beobachtet und es muss unverzüglich eine adäquate symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

[...]

### **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

#### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumcitratdihydrat  
Natriumchlorid  
Mannitol (E421)  
Diethylentriaminpentaessigsäure (Pentetsäure)  
Polysorbat 80  
Natriumhydroxid (zum Einstellen des pH-Werts)  
Salzsäure (zum Einstellen des pH-Werts)  
Wasser für Injektionszwecke

#### **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. OPDIVO sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über dieselbe intravenöse Infusionsleitung infundiert werden.

#### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

##### Ungeöffnete Durchstechflasche

2 Jahre.

##### Nach dem Öffnen

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel nach Anbruch der Durchstechflasche sofort infundiert oder verdünnt und infundiert werden.

##### Nach der Zubereitung der Infusion

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden.

Hinsichtlich einer nicht sofortigen Anwendung wurde die chemische und physikalische Haltbarkeit der gebrauchsfertigen OPDIVO-Lösung unter lichtgeschützter Aufbewahrung bei 2°C bis 8°C für 24 Stunden nachgewiesen, davon maximal 8 Stunden bei 20°C-25°C und Raumbeleuchtung (dieser 8-Stunden-Zeitraum sollte die Zeitdauer für die Anwendung des Arzneimittels beinhalten).

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Zubereitung der Infusion, siehe Abschnitt 6.3.

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

4 ml Konzentrat in einer 10-ml-Durchstechflasche (Glas Typ 1) mit einem Stopfen (beschichtetes Butylgummi) und dunkelblauem Flip-Off-Verschluss (Aluminium). Packungsgröße

1 Durchstechflasche.

10 ml Konzentrat in einer 10-ml-Durchstechflasche (Glas Typ 1) mit einem Stopfen (beschichtetes Butylgummi) und grauem Flip-Off-Verschluss (Aluminium). Packungsgröße 1 Durchstechflasche.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Zubereitung sollte, besonders im Hinblick auf die Asepsis, durch geschultes Personal im Einklang mit den Richtlinien zur guten Herstellungspraxis durchgeführt werden.

##### Zubereitung und Anwendung

##### Berechnung der Dosis

Die verordnete Dosis für den Patienten wird in mg/kg Körpergewicht angegeben. Berechnen Sie die notwendige Gesamtdosis ausgehend von dieser verordneten Dosis. Möglicherweise wird mehr als eine Durchstechflasche OPDIVO-Konzentrat benötigt, um die Gesamtdosis für den Patienten zu erhalten.

- Die Gesamtdosis Nivolumab in mg = das Körpergewicht des Patienten in kg x die empfohlene Dosis in mg/kg.
- Das Volumen des OPDIVO-Konzentrats, um die Dosis zuzubereiten (ml) = die Gesamtdosis in mg, dividiert durch 10 (die Stärke des OPDIVO-Konzentrats beträgt 10 mg/ml).

##### Zubereitung der Infusion

Achten Sie bei der Zubereitung der Infusion auf eine aseptische Durchführung.

OPDIVO kann für die intravenöse Verabreichung verwendet werden, entweder:

- ohne Verdünnung, nach der Überführung in ein Infusionsbehältnis mittels einer geeigneten sterilen Spritze; oder
- nach Verdünnung bis auf eine Konzentration von 1 mg/ml. Die Endkonzentration sollte bei 1 bis 10 mg/ml liegen. Um das OPDIVO-Konzentrat zu verdünnen, verwenden Sie entweder:
  - Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%) für Injektionszwecke; oder
  - Glucoselösung 50 mg/ml (5%) für Injektionszwecke.

##### SCHRITT 1

- Untersuchen Sie das OPDIVO-Konzentrat auf Schwebstoffteilchen oder Verfärbung. Durchstechflasche nicht schütteln. OPDIVO-Konzentrat ist eine klare bis leicht opaleszierende, farblose bis blassgelbe Flüssigkeit. Verwerfen Sie die Durchstechflasche, wenn die Lösung trüb

ist, eine Verfärbung aufweist oder mehr als nur wenige transluzente bis weiße Schwebstoffe enthält.

- Entnehmen Sie die benötigte Menge OPDIVO-Konzentrat mit einer geeigneten sterilen Spritze.

#### SCHRITT 2

- Überführen Sie das Konzentrat in eine sterile entlüftete Glasflasche oder einen Beutel zur intravenösen Gabe (PVC oder Polyolefin).
- Verdünnen Sie das Konzentrat gegebenenfalls mit der benötigten Menge Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%) für Injektionszwecke oder Glucoselösung 50 mg/ml (5%) für Injektionszwecke.
- Um das Zubereiten der Infusionslösung zu erleichtern, kann das Konzentrat auch direkt in einen vorgefüllten Infusionsbeutel, der die entsprechende Menge Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%) für Injektionszwecke oder Glucoselösung 50 mg/ml (5%) für Injektionszwecke enthält, gegeben werden.
- Infusion vorsichtig durch manuelle Drehung mischen. Nicht schütteln.

#### Anwendung

Die OPDIVO-Infusion darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden.

Verabreichen Sie die OPDIVO-Infusion intravenös über einen Zeitraum von 60 Minuten.

Die OPDIVO-Infusion sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über dieselbe intravenöse Infusionsleitung infundiert werden. Verwenden Sie eine gesonderte Infusionsleitung.

Verwenden Sie ein Infusionsset und einen sterilen, pyrogenfreien In-Line-Filter mit geringer Proteinbindung (Porengröße: 0,2 bis 1,2 µm).

Die OPDIVO-Infusion ist kompatibel mit PVC und Polyolefin-Behältern, Glasflaschen, PVC-Infusionssets und In-Line-Filtern mit Polyethersulfon-Membranen mit einer Porengröße von 0,2 bis 1,2 µm.

Spülen Sie die Infusionsleitung am Ende der Nivolumab-Infusion mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%) für Injektionszwecke oder Glucoselösung 50 mg/ml (5%) für Injektionszwecke.

#### Entsorgung

Verbliebene Restmengen der Infusionslösung nicht zur weiteren Verwendung aufheben. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.“ (1)

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

### 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Das Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht (2)

In Anhang IIB „Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch“ wird darauf verwiesen, dass die Behandlung von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden muss (2).

Folgende „Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen“ sind in Anhang IIC genannt:

#### **„Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.“ (2)

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

### 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Folgende „Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ sind in Anhang IID genannt:

#### **„Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Markteinführung von OPDIVO muss sich der Zulassungsinhaber in jedem Mitgliedstaat mit der zuständigen nationalen Behörde hinsichtlich Inhalt und Format des Schulungsprogramms, einschließlich Kommunikationsmedien, Distributionsmodalitäten und jeglicher anderen Aspekte des Programms abstimmen.

Das Schulungsprogramm zielt darauf ab, ein Bewusstsein für die mit der Anwendung von OPDIVO verbundenen, potenziellen immunvermittelten Nebenwirkungen zu schaffen und dafür, wie diese zu behandeln sind und die Patienten bzw. deren Betreuer hinsichtlich der Anzeichen und Symptome zur frühzeitigen Erkennung dieser Nebenwirkungen zu sensibilisieren.

Der Zulassungsinhaber soll sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem OPDIVO vermarktet wird, alle im Gesundheitswesen tätigen Fachleute und Patienten/Betreuer, von denen zu erwarten ist, dass sie OPDIVO verschreiben bzw. anwenden werden, mit folgenden Schulungsmaterialien versorgt werden oder Zugang dazu erhalten:

- Schulungsmaterial für Ärzte
- Patientenkarte“ (2)

Die Anforderungen des RMP bezüglich zusätzlicher Aktivitäten zur Risikominimierung wurden von BMS umgesetzt, indem eine Informationsbroschüre für Ärzte (3) und eine Patientenkarte (4) erstellt wurden. Einzelheiten sind im folgenden Abschnitt 3.4.4 beschrieben.

### **„Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab“ (2):

Beschreibung	Fällig am
<p>1. Wirksamkeitsstudie nach Markteinführung (Post-authorisation efficacy study = PAES): 1. Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für die Studie CA209037 vorlegen: Eine randomisierte, offene Phase-III-Studie mit Nivolumab versus einer Behandlung nach Wahl des Prüfarztes bei Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastatischem) Melanom mit Progression nach einer Anti-CTLA-4-Therapie.</p>	<p>Der abschließende Studienbericht ist bis zum 31. Oktober 2016 vorzulegen</p>
<p>2. Wirksamkeitsstudie nach Markteinführung (Post-authorisation efficacy study = PAES): Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für die Studie CA209067 vorlegen: Eine randomisierte, doppelblinde Studie bei Patienten, die mit Nivolumab Monotherapie, Ipilimumab Monotherapie und Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab behandelt werden.</p>	<p>Der abschließende Studienbericht ist bis zum 31. März 2017 vorzulegen</p>
<p>3. Wirksamkeitsstudie nach Markteinführung (Post-authorisation efficacy study = PAES): Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für die Studie CA209205 vorlegen: Eine offene, einarmige, nicht vergleichende, multi-Kohorten-Phase-2-Studie mit Nivolumab (BMS-936558) bei Patienten mit cHL nach Versagen einer ASCT.</p>	<p>Der abschließende Studienbericht ist bis zum 30. Juni 2017 vorzulegen</p>
<p>4. Die Untersuchungen zur Verwendbarkeit von Biomarkern für die Einschätzung der Wirksamkeit von Nivolumab und/oder Nivolumab + Ipilimumab Kombinationstherapie sind fortzuführen, insbesondere:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fortführung der Untersuchung zur Bestimmung des optimalen Grenzwerts des positiven PD-L1-Status basierend auf der derzeit angewendeten Assay-Methode, um dessen Nutzen für die Voraussage einer Wirksamkeit von Nivolumab herauszufinden. Diese Analysen werden bei allen Studienteilnehmern der Studie CA209037 bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom durchgeführt. Diese Analysen können als Addendum zum finalen Studienreport der Studie CA209037 eingereicht werden.</li> <li>2. Weitergehende Untersuchung der Eignung anderer Biomarker außer dem PD-L1-Expressionsstatus auf Tumorzellmembranlevel durch IHC (z.B. andere genomisch basierten Methoden/Assays und damit verbundene Grenzwerte, die sich als empfindlicher und spezifischer erweisen könnten, um das Ansprechen auf eine Behandlung voraussagen zu können, basierend auf PD-L1, PD-L2, tumorinfiltrierenden Lymphozyten mit Messung der CD8+T-Dichte, RNA-Signatur, Expression von Komponenten Antigen-präsentierender Strukturen und/oder Inhibitions-Checkpoint-Rezeptoren/Liganden innerhalb des Tumors etc.) zur Voraussage einer Wirksamkeit von Nivolumab und/oder Nivolumab + Ipilimumab Kombinationstherapie. Diese werden für alle zugelassenen Indikationen zur Verfügung gestellt: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Melanom-Monotherapie: Studien CA209038 und CA209066</li> <li>- Melanom Kombination (mit Ipilimumab): Studien CA209038, CA209067 und CA209069</li> <li>- NSCLC: Studien CA209017, CA209057 und CA209026</li> <li>- RCC: Studien CA209025 und CA209009</li> </ul> </li> </ol> <p>Zusätzlich wird der Status von zirkulierenden Myeloid-abgeleiteten Suppressor-Zellen in der Studie CA209038 untersucht.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. Weitergehende Untersuchung zur Interaktion zwischen PD-L1- und PD-L2-Expression in den Phase-I-Studien CA209009, CA209038 und CA209064.</li> <li>4. Weitergehende Untersuchung der assoziativen Analysen zwischen PD-L1- und PD-L2-Expression, die in den Studien CA209066, CA209057 und</li> </ol>	<p>31. Oktober 2016</p> <p>30. September 2017</p> <p>31. März 2019</p> <p>31. März 2018</p> <p>31. März 2018</p> <p>31. März 2017</p> <p>30. Juni 2018</p>

Beschreibung	Fällig am
CA209025 durchgeführt werden.	
5. Weitergehende Untersuchung zu einer möglichen Änderung des PD-L1-Status des Tumors während der Behandlung und/oder einer Tumorprogression in den Studien CA209009, CA209038 und CA209064.	30. September 2017
6. Weitergehende Untersuchung in der Studie CA209141 zum Zusammenhang von verbesserten klinischen Ergebnissen bei Nivolumab und der Anwesenheit von:	
- Höherer Mutationslast und, sofern möglich, PD-L1-Expression in Tumor-assoziierten Immunzellen (TAIC)	30. September 2017
- PD-L2 Expression	31. März 2018
- Hoch entzündetem Phänotyp.	30. September 2018

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

#### **3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan**

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Mit dem Antrag auf die Indikationserweiterung wurde der EMA am 21.06.2016 die überarbeitete Version 6.0 des Risk-Management-Plans (RMP) eingereicht.

Das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) berichtet in seinem CHMP extension of indication variation assessment report, dass das Sicherheitsprofil von Nivolumab bei Patienten mit SCCHN weitgehend konsistent zu dem vorher bei anderen Tumorarten beobachteten Sicherheitsprofil von Nivolumab in Monotherapie zu sein scheint und keine neuen Risikosignale identifiziert wurden (5).

Das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) akzeptierte den RMP der Version 6.3. Das CHMP bestätigte diese Entscheidung (5).

In der im CHMP extension of indication variation assessment report veröffentlichten Zusammenfassung des RMP werden folgende Sicherheitsbedenken beschrieben (5):

Wichtige identifizierte Risiken sind immunvermittelte Pneumonitis, immunvermittelte Kolitis, immunvermittelte Hepatitis, immunvermittelte Nephritis und renale Dysfunktion, immunvermittelte Endokrinopathien, immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut, andere immunvermittelte Nebenwirkungen und schwere infusionsbedingte Reaktionen.

Als wichtige potentielle Risiken werden embryofötale Toxizität, Immunogenität, kardiale Arrhythmien (nur in der Indikation vorbehandelte Patienten mit Melanom) und Komplikationen bei der allogenen Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (HSCT) nach einer Nivolumab-Therapie genannt.

In der Rubrik fehlender Informationen werden die Patientengruppen der Kinder und Jugendlichen unter 18 Jahren, ältere Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom (cHL)  $\geq 65$  Jahren und SCCHN  $\geq 75$  Jahren, Patienten mit schwerer Einschränkung der Nieren- oder Leberfunktion, Patienten mit Autoimmunerkrankungen, Patienten, die vor Beginn der Nivolumab-Therapie systemische Immunsuppressiva erhalten haben sowie Patienten, die eine Influenza-Impfung erhalten haben, aufgeführt (5).

Der Pharmakovigilanzplan sieht die Studien CA209-835 und CA-209-234 vor. Die Studie CA-209-835 ist vorgesehen, um mit einer Transplantation verbundene Komplikationen nach vorheriger Nivolumab Therapie zu beurteilen. Damit werden die identifizierten Sicherheitsbedenken der allogenen HSCT nach einer Nivolumab-Therapie adressiert und die Sicherheit im Postmarketing-Einsatz untersucht. Der finale Studienbericht soll im 4. Quartal 2022 eingereicht werden. Die Studie CA-209-234 hat zum Ziel, das Anwendungsmuster, die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab sowie den Umgang mit wichtigen, identifizierten Risiken bei Patienten mit Lungenkarzinom oder Melanom in der onkologischen Routinepraxis zu beurteilen. Damit werden die identifizierten Sicherheitsbedenken der immunvermittelten Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Nephritis, renalen Dysfunktion, Endokrinopathien, Hautausschlag, anderer immunvermittelter Nebenwirkungen und Infusionsreaktionen adressiert und ihr Sicherheitsprofil, Management und Verlauf im Postmarketing-Einsatz untersucht. Der finale Studienbericht soll im 4. Quartal 2024 eingereicht werden (5).

Neben den routinemäßigen Risikominimierungsmaßnahmen in Form der Gebrauchs- und Fachinformation werden aufgrund der immunvermittelten Risiken als zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen entsprechendes Schulungsmaterial für Ärzte und eine Patientenkarte genannt (5).

Der CHMP extension of indication variation assessment report enthält zudem eine Übersicht nach der Zulassung durchzuführender Maßnahmen, die die Fortführung einer Reihe von Untersuchungen beinhaltet (5). Diese Maßnahmen wurden bereits in Abschnitt 3.4.3 im Einzelnen in der Tabelle als fortzuführende „Untersuchungen zur Verwendbarkeit von Biomarkern für die Einschätzung der Wirksamkeit von Nivolumab und/oder Nivolumab + Ipilimumab Kombinationstherapie“, Punkt Nr. 6 (CA209-141) aufgelistet.

### **Umsetzung der Maßnahmen durch BMS**

Die routinemäßigen und zusätzlichen Aktivitäten zur Risikominimierung sind im CHMP extension of indication variation assessment report in einer Übersicht entsprechend Tabelle 3-Q zusammengefasst (5).

Die Anforderungen bezüglich zusätzlicher Aktivitäten zur Risikominimierung wurden von BMS umgesetzt, indem eine Informationsbroschüre für Ärzte (3) und eine Patientenkarte (4) erstellt wurden.

Tabelle 3-Q: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Immunvermittelte Pneumonitis, immunvermittelte Kolitis, immunvermittelte Hepatitis, immunvermittelte Nephritis und renale Dysfunktion, immunvermittelte Endokrinopathien, immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut, andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Formulierungen in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der SmPC	Kommunikationsplan zur weiteren Steigerung der Aufmerksamkeit des medizinischen Fachpersonals auf wichtige Risiken und den angemessenen Umgang damit. BMS stellt potentiellen verschreibenden Ärzten zum Markteintritt zwei Kommunikationsmittel zur Verfügung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anleitung zur Behandlung der Nebenwirkungen</li> <li>• Patientenkarte</li> </ul>
Schwere Infusionsreaktionen	Formulierungen in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der SmPC	Keine
<b>Wichtige potentielle Risiken</b>		
Embryofötale Toxizität	Formulierungen in den Abschnitten 4.6 und 5.3 der SmPC	Keine
Immunogenität	Formulierung in Abschnitt 4.8 der SmPC	Keine
Kardiale Arrhythmien (nur in der Indikation vorbehandelte Patienten mit Melanom)	Formulierung in Abschnitt 4.8 der SmPC	Keine
Komplikation bei der allogenen HSCT nach einer Nivolumab-Therapie	Formulierung in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der SmPC	Anleitung zur Behandlung der Nebenwirkungen
<b>Fehlende Informationen</b>		
Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren	Formulierung in Abschnitt 4.2 der SmPC	Keine
Ältere Patienten mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>• cHL <math>\geq</math> 65 Jahre</li> <li>• SCCHN <math>\geq</math> 75 Jahre</li> </ul>	Formulierungen in den Abschnitten 4.2, 4.8 und 5.1 der SmPC	Keine
Schwere Einschränkung der Nieren- oder Leberfunktion	Formulierungen in den Abschnitten 4.2 und 5.2 der SmPC	Keine
Patienten mit Autoimmunerkrankungen	Formulierung in Abschnitt 4.4 der SmPC	Keine
Patienten, die vor Beginn der Nivolumab-Therapie systemische Immunsuppressiva erhalten haben	Formulierungen in den Abschnitten 4.4 und 4.5 der SmPC	Keine

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Einsatz bei Patienten, die eine Influenza-Impfung erhalten haben	Sicherheitsüberwachung und Signalerfassung	Keine
cHL = Klassisches Hodgkin-Lymphom; HSCT = Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; SCCHN = Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs; SmPC = Summary of Product Characteristics		

Quelle: (5)

Die **Informationsbroschüre für Ärzte** „Informationen zur Risiko-Minimierung für medizinische Fachkräfte“ beinhaltet eine Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sowie Angaben darüber, wie Gesundheitsrisiken durch geeignetes Monitoring und Behandlung minimiert werden können.

Weiterhin enthält die Informationsbroschüre für Ärzte (3) eine Anleitung zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen, die auf den Daten aus klinischen Studien mit Nivolumab basieren. Darin werden relevante Informationen (Symptome, Häufigkeit, Schweregrad, Zeit bis zum Einsetzen und Abklingen und Rückbildungsfähigkeit der Nebenwirkung sowie Behandlung bzw. Nachsorge soweit zutreffend) unter anderem für folgende Gesundheitsrisiken beschrieben:

- Immunvermittelte Pneumonitis
- Immunvermittelte Kolitis
- Immunvermittelte Hepatitis
- Immunvermittelte Hautveränderungen
- Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung
- Immunvermittelte Endokrinopathien
- Infusionsreaktionen
- Weitere immunvermittelte Nebenwirkungen

Unter den weiteren immunvermittelten Nebenwirkungen werden auch ein mögliches Risiko von Komplikationen bei allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation bei klassischem Hodgkin Lymphom (cHL) aufgeführt.

Abschließend enthält die Informationsbroschüre Angaben zu Behandlungsmodifikationen in Folge immunvermittelter Nebenwirkungen.

Die Informationsbroschüre für Ärzte beinhaltet außerdem wichtige Informationen für Ärzte und Pflegekräfte bezüglich des Absetzens von Nivolumab:

- bei Grad 4 oder bei erneutem Auftreten schwerer (Grad 3) immunvermittelter Nebenwirkungen,
- beim ersten Auftreten der folgenden Grad 3 immunvermittelten Nebenwirkungen: Pneumonitis, Diarrhoe / Kolitis (nur bei Kombinationsbehandlung mit Nivolumab und Ipilimumab), Erhöhung der AST- / ALT- / Bilirubinwerte, Nebenniereninsuffizienz oder Myokarditis,
- bei immunvermittelten Nebenwirkungen des Grades 2 oder 3, die trotz Behandlungsmodifikation fortbestehen oder
- wenn es nicht möglich ist, die Kortikosteroid-Dosis auf 10 mg Prednison oder Äquivalent (8 mg Methylprednisolon) pro Tag zu reduzieren.

**Die Patientenkarte** enthält die Beschreibung der Anzeichen bzw. Symptome der Gesundheitsrisiken (immunvermittelter Nebenwirkungen), bei denen der behandelnde Arzt sofort zu kontaktieren ist:

- Probleme mit der Lunge wie Atembeschwerden oder Husten
- Probleme mit Magen und Darm wie Diarrhö (wässriger, dünner oder weicher Stuhl), Blut oder Schleim im Stuhl, dunkler Stuhl, Schmerzen oder Druckempfindlichkeit des Magens oder Bauches
- Leberprobleme wie Gelbfärbung der Augen oder Haut, Schmerzen an der rechten Bauchseite, Müdigkeit
- Nierenprobleme wie verminderte Harnmenge
- Diabetes-Symptome wie übermäßiger Durst, gesteigerter Appetit mit Gewichtsverlust, Müdigkeit, Schwäche, Benommenheit, Depression, Reizbarkeit, allgemeines Unwohlsein, erhöhte Harnmenge
- Probleme mit der Haut wie schwere Hautreaktionen wie Hautausschlag mit oder ohne Juckreiz, Blasenbildung und/oder Abschälen der Haut (möglicherweise tödlich), Geschwüre, trockene Haut, Hautknötchen
- Probleme mit hormonproduzierenden Drüsen mit Symptomen wie Kopfschmerzen, verschwommenes oder Doppelt-Sehen, Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Gewichtsänderungen, Verhaltensänderungen (z. B. verminderter Geschlechtstrieb, Reizbarkeit, Vergesslichkeit)
- Probleme mit den Muskeln (einschließlich Herzmuskel) wie Anzeichen und Symptome einer Muskelentzündung, einer Auflösung von Muskelfasern oder einer Entzündung des Herzmuskels, die sich durch Muskelschmerzen, Steifheit, Schwäche, Schmerzen im

Brustkorb, unregelmäßigen Herzschlag, Herzklopfen, Verwirrung, verringerte Harnmenge, dunklen Urin oder schwere Erschöpfung äußern können

- Andere Anzeichen wie schmerzende oder gerötete Augen, verschwommenes Sehen oder andere Sehstörungen, Schmerzen im Oberbauch (Bauchspeicheldrüsen-Entzündung), verminderter Appetit, Übelkeit oder Erbrechen, Verdauungsbeschwerden oder Sodbrennen, Prickeln oder Taubheit der Arme und Beine oder Schwierigkeiten beim Gehen, Fieber, geschwollene Lymphknoten, Zeichen oder Symptome einer Entzündung des Gehirns, die Kopfschmerzen, Fieber, Krampfanfälle, Nackensteifheit, Müdigkeit, Verwirrtheit, Schwäche oder Benommenheit beinhalten kann

Des Weiteren enthält die Patientenkarte die Kontaktdaten des behandelnden Arztes sowie den Hinweis, dass die Nebenwirkungen einer Behandlung mit Nivolumab auch Wochen und Monate nach der letzten Gabe auftreten können. In der Patientenkarte werden die Adressen für die Meldung der eventuellen Nebenwirkungen von Nivolumab bekannt gegeben (4).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

### **3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Dem Abschnitt 3.4 liegen als Quellen die Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers aus dem zentralen Zulassungsverfahren der European Medicines Agency (EMA) zu Grunde, insbesondere die Fachinformation (1), die Produktinformation (2) und der CHMP extension of indication variation assessment report (5). Der CHMP extension of indication variation assessment report wurde verwendet, da der EPAR, der die Indikationserweiterung für das hier betrachtete Anwendungsgebiet bereits enthält, zum Zeitpunkt des Redaktionsschlusses noch nicht vorlag. Des Weiteren wurden die Informationsbroschüre für behandelnde Ärzte „Informationen zur Risiko-Minimierung für Medizinische Fachkräfte“ (3) sowie für die Patienten als Patientenkarte (4) herangezogen.

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: April 2017. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2017. Available from: <https://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency. EPAR - Product Information OPDIVO approved 28.04.2017. 2017.
3. Bristol-Myers Squibb. OPDIVO®, Informationsbroschüre für Ärzte; Stand: Mai 2017. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2017.
4. Bristol-Myers Squibb. OPDIVO®, Patientenkarte; Stand: Mai 2017. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2017.
5. European Medicines Agency. CHMP extension of indication variation assessment report. Invented name: OPDIVO. International non-proprietary name: nivolumab. Procedure No EMEA/H/C/003985/II/0017; 23.03.2017. 2017.