

IQWiG-Berichte – Nr. 533

**Nivolumab
(Plattenepithelkarzinom des
Kopf-Hals-Bereichs) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A17-24
Version: 1.0
Stand: 30.08.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Nivolumab (Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

29.05.2017

Interne Auftragsnummer:

A17-24

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Christoph F. Dietrich, Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim, Bad Mergentheim

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater / der medizinisch-fachlichen Beraterin für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Daniela Preukschat
- Catharina Brockhaus
- Gertrud Egger
- Thomas Kaiser
- Marco Knelangen
- Christopher Kunigkeit
- Miriam Luhn
- Natalia Wolfram

Schlagwörter: Nivolumab, Karzinom – Plattenepithel-, Kopf- und Halstumoren, Nutzenbewertung, NCT02105636

Keywords: Nivolumab, Carcinoma – Squamous Cell, Head and Neck Neoplasms, Benefit Assessment, NCT02105636

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	10
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	10
2.3.1 Eingeschlossene Studien	11
2.3.2 Studiencharakteristika	11
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	23
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	23
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	24
2.4.3 Ergebnisse	26
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	30
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	33
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	33
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	37
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	39
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	40
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 G, Abschnitt 3.1).....	40
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 G)	40
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien	40
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	41
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	43
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	43
2.7.2.3.2 Studienpool	44

2.7.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44
2.7.2.4.1	Studiendesign und Population.....	44
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial	46
2.7.2.4.3	Ergebnisse	48
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	54
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	54
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	55
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	55
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	55
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	55
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	57
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	57
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	57
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	57
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	57
3	Kosten der Therapie	58
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 G, Abschnitt 3.2)	58
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	58
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	58
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	58
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	62
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 G, Abschnitt 3.3)	63
3.2.1	Behandlungsdauer	64
3.2.2	Verbrauch	66
3.2.3	Kosten.....	67
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	68
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	69

3.2.6	Versorgungsanteile	71
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	71
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	73
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	73
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	73
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	74
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	75
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	79
5	Literatur	81
	Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie CA209-141 (Methotrexat-Teilpopulation)	84
	Anhang B – Subgruppenanalysen der relevanten Teilpopulation.....	88
	Anhang C – Ergebnisse der Gesamtpopulation	89
	Anhang D – Ergebnisse zu Nebenwirkungen inkl. Progression der Grunderkrankung.....	94
	Anhang E – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Häufige UE) Methotrexat-Teilpopulation.....	96
	Anhang F – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Häufige UE) Gesamtpopulation.....	102
	Anhang G – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	108

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab	3
Tabelle 3: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	9
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab	10
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	11
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	12
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	13
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Methotrexat.....	17
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Methotrexat.....	19
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Methotrexat (2. Datenschnitt)	21
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Methotrexat.....	22
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Methotrexat ..	24
Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Methotrexat.....	25
Tabelle 14: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Methotrexat	27
Tabelle 15: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Methotrexat	32
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab vs. Methotrexat	35
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab im Vergleich zu Methotrexat.....	37
Tabelle 18: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	38
Tabelle 19: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	73
Tabelle 20: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	74
Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	75
Tabelle 22: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes (Gesamtpopulation)	89
Tabelle 23: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes (2. Datenschnitt) (Gesamtpopulation).....	91
Tabelle 24: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes (Gesamtpopulation)	92

Tabelle 25: Ergebnisse (Nebenwirkungen, Auswertung inklusive Progress der Grunderkrankung), 30 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Methotrexat	94
Tabelle 26: Ergebnisse (Nebenwirkungen, Auswertung inklusive Progress der Grunderkrankung), 30 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes (Gesamtpopulation).....	95
Tabelle 27: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm), 30 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Methotrexat	96
Tabelle 28: Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm), 30 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Methotrexat	98
Tabelle 29: Häufige schwere UE mit CTCAE 3–4 (in der SOC und im PT ≥ 3 %, selektiert auf Basis der Darstellung der UE jeglicher Grade in der SOC und im PT ≥ 5 %, in mindestens einem Studienarm), 30 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Methotrexat.....	100
Tabelle 30: Häufige Abbrüche wegen UE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm), 30 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Methotrexat	101
Tabelle 31: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm), 30 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes (Gesamtpopulation).....	102
Tabelle 32: Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm), 30 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes (Gesamtpopulation).....	104
Tabelle 33: Häufige schwere UE mit CTCAE 3–4 (in der SOC und im PT ≥ 3 %, selektiert auf Basis der Darstellung der UE jeglicher Grade in der SOC und im PT ≥ 5 %, in mindestens einem Studienarm), 30 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes (Gesamtpopulation)	106
Tabelle 34: Häufige Abbrüche wegen UE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm), 30 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes.....	107

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (Methotrexat-Teilpopulation)	84
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere UE CTCAE Grad 3–4 ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung (Methotrexat-Teilpopulation).....	85
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SUE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung (Methotrexat-Teilpopulation)	85
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve der Subgruppenanalysen für den Endpunkt schwere UE CTCAE Grad 3–4 ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung – Subgruppe Europa (Methotrexat-Teilpopulation)	86
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve der Subgruppenanalysen für den Endpunkt schwere UE CTCAE Grad 3–4 ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung – Subgruppe Nordamerika (Methotrexat-Teilpopulation).....	87
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve der Subgruppenanalysen für den Endpunkt schwere UE CTCAE Grad 3–4 ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung – Subgruppe Rest der Welt (Methotrexat-Teilpopulation).....	87
Abbildung 7: Forest Plot für aggregierte Subgruppen mit homogenen Effekten (Europa und Rest der Welt).....	88

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DRG	Diagnosis Related Group
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
5-FU	5-Fluorouracil
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-DRG	German Diagnosis Related Group
IMRT	intensitätsmodulierte Radiotherapie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KOF	Körperoberfläche
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PT	Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core 30
QLQ-H&N35	Quality of Life Questionnaire Head and Neck Cancer 35
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SOC	Systemorganklasse
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nivolumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.05.2017 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den

Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungsverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 G, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 G (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 G, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 G, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

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

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nivolumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.05.2017 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab als Monotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs und einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie.

Gemäß Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich für die Nutzenbewertung von Nivolumab die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs mit einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie	Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes (Chemotherapie, Strahlentherapie und / oder Operation; bei medikamentöser Therapie unter Beachtung der jeweiligen Zulassung)
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU stimmt bei der Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zunächst mit der Festlegung des G-BA überein. In seiner weiteren Beschreibung führt der pU allerdings aus, dass die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes durch die 3 medikamentösen Therapieoptionen Cetuximab, Docetaxel und Methotrexat (jeweils als Monotherapie) bestmöglich repräsentiert wird. Die Angabe des G-BA zur Beachtung der jeweiligen Zulassung berücksichtigt der pU dabei nicht.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Gemäß Festlegung des G-BA wird für medikamentöse Therapien die jeweilige Zulassung beachtet. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Charakterisierung der Studie und der Interventionen

Für die Nutzenbewertung von Nivolumab wird die Studie CA209-141 herangezogen. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte Studie zum Vergleich von Nivolumab mit einer Therapie nach Wahl des Arztes (Wahl aus den medikamentösen Therapieoptionen Cetuximab, Docetaxel und Methotrexat).

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten (Eastern Cooperative oncology Group [ECOG]-Leistungsstatus 0 bis 1) mit histologisch bestätigtem rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (Mundhöhle, Rachen, Kehlkopf) im Stadium III/IV eingeschlossen. Der Tumor musste für eine lokale Therapie mit kurativem Ansatz (Operation oder Bestrahlung mit oder ohne Chemotherapie) nicht mehr zugänglich sein. Eine Tumorprogression oder ein Rezidiv musste während oder innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Dosis einer platinbasierten Chemotherapie festgestellt worden sein.

Insgesamt wurden 361 Patientinnen und Patienten in einem Verhältnis 2:1 auf 2 Studienarme randomisiert, davon 240 in den Nivolumab-Arm und 121 in den Vergleichs-Arm. Für Patientinnen und Patienten beider Studienarme wurde vom Prüfarzt vor der Randomisierung festgelegt, welche Therapie im Falle der Zuordnung zum Vergleichs-Arm verabreicht werden sollte (Cetuximab, Methotrexat oder Docetaxel, jeweils als Monotherapie).

Die Behandlung mit der randomisierten Studienmedikation wurde bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder bis zum Rückzug der Einwilligungserklärung durchgeführt. Nach Abbruch der Studienmedikation konnten Folgetherapien gegeben werden. Es gab keine Einschränkung bezüglich der Folgetherapie.

Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE).

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes festgelegt. Diese umfasst Chemotherapie, Strahlentherapie und / oder Operation, bei medikamentöser Therapie soll der jeweilige Zulassungsstatus beachtet werden. Im untersuchten Anwendungsgebiet sind mehrere medikamentöse Therapieoptionen zugelassen.

Die meisten der medikamentösen Therapieoptionen stellen eine Kombinationstherapie mit Cisplatin oder Carboplatin dar (beispielsweise 5-FU oder Docetaxel). Aufgrund der gewählten Einschlusskriterien sollten in der Studie CA209-141 jedoch nur Patientinnen und Patienten untersucht werden, die gegenüber einer platinbasierten Therapie resistent sind (wegen einer frühen Progression während oder kurz nach platinbasierter Therapie). Eine

erneute platinbasierte Therapie ist für diese Population in der Regel nicht angezeigt (dies entspricht auch der Beratung durch den G-BA). Der Verzicht auf diese Therapieoptionen in der Studie CA209-141 stellt daher für die dort eingeschlossenen Patientinnen und Patienten keinen Mangel dar.

In der Studie CA209-141 konnten die Prüfarzte zwischen 3 medikamentösen Therapien, jeweils als Monotherapie, wählen: Cetuximab (nur in den Ländern mit entsprechender Zulassung), Methotrexat oder Docetaxel. Der pU argumentiert, dass laut aktuellen Leitlinien und der Versorgungsrealität diese medikamentösen Therapieoptionen die Vorgabe des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie („patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes“) bestmöglich repräsentieren. Von diesen Therapien ist jedoch nur Methotrexat als Monotherapie im Anwendungsgebiet zugelassen. Für Cetuximab und Docetaxel liegen in Deutschland keine Zulassungen als Monotherapie vor. Da die in der Studie CA209-141 untersuchte Patientengruppe für erneute platinbasierte Therapien nicht infrage kommt, stellt Methotrexat für diese Patientengruppe in der Regel die einzige verbleibende zugelassene medikamentöse Therapieoption dar. Auch im Beratungsgespräch des G-BA wurde dem pU empfohlen, die Methotrexat-Teilpopulation der Studie CA209-141 zum Nachweis des Zusatznutzens heranzuziehen. Aufgrund der bestehenden Zulassung sieht der pU selbst eine besondere Bedeutung von Methotrexat als Vergleichstherapie und stellt die Ergebnisse von der Methotrexat-Teilpopulation in Modul 4 G ergänzend dar.

Da die Entscheidung darüber, welche Therapie die Patienten in der Studie erhalten sollen, bereits vor Randomisierung für alle Teilnehmenden getroffen wurde, bleibt die Randomisierung auch für die Methotrexat-Teilpopulation erhalten. Insgesamt sollten im Vergleichs-Arm 52 Patientinnen und Patienten mit Methotrexat behandelt werden. Im Nivolumab-Arm wurde Methotrexat für 119 Patientinnen und Patienten im Falle der Zuordnung zum Vergleichs-Arm vorgesehen. Die Methotrexat-Teilpopulation enthält somit knapp die Hälfte aller Patienten der Gesamtpopulation.

Die Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA umfasst zusätzlich zu den medikamentösen Therapien als nicht medikamentöse Optionen Strahlentherapie und / oder Operation. Es ist unklar, ob und in welchem Umfang die medikamentösen Therapien in der Studie CA209-141 mit nicht medikamentösen Therapien kombiniert wurden. Zudem ist unklar, ob die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten grundsätzlich auch für eine alleinige palliative Therapie mit nicht medikamentösen Verfahren geeignet gewesen wären.

Zusammenfassend stellt die Methotrexat-Teilpopulation der Studie CA209-141 eine angemessene Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit einem frühen Rezidiv unter oder nach platinbasierter Therapie dar. Das Anwendungsgebiet von Nivolumab umfasst allerdings auch Patientinnen und Patienten, die erneut mit einer platinbasierten Therapie behandelt werden können. Dies sind Patientinnen und Patienten mit

einer erst später aufgetretenen Progression (Progression nach mehr als 6 Monaten nach einer platinbasierten Therapie). Für diese Patientengruppe legt der pU keine Daten vor.

Auswertung und Datenschnitte

Im Dossier liegen Ergebnisse von 2 Datenschnitten vor. Für den vom pU ergänzend vorgelegten 1. Datenschnitt fehlen vollständig die Informationen zu den häufigen UE in der relevanten Teilpopulation. Für den vom pU primär betrachteten 2. Datenschnitt stehen diese Analysen zur Verfügung, allerdings fehlen einige spezifische UE (insbesondere immunvermittelte UE) und Subgruppenergebnisse zu den spezifischen UE. Für die vorliegende Bewertung werden zum einen aufgrund der längeren Beobachtungsdauer und zum anderen aufgrund der Datenverfügbarkeit die Ergebnisse des 2. Datenschnittes herangezogen.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie CA209-141 als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für das Gesamtüberleben als niedrig, für alle anderen Endpunkte als hoch eingeschätzt.

Ergebnisse

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab gegenüber Methotrexat. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich mit Methotrexat.

Morbidität (Symptomatik und Gesundheitszustand) und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels der Symptomskalen der krankheitsspezifischen Instrumente European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30) und EORTC Quality of Life Questionnaire Head and Neck Cancer 35 (QLQ-H&N35) erhoben. Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D) erhoben. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionsskalen sowie der Skala zur Erfassung des globalen Gesundheitsstatus des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 erfasst. Für alle Endpunkte liegen für die Nutzenbewertung aufgrund des hohen Anteils von Patientinnen und Patienten, die nicht in den Auswertungen berücksichtigt wurden (> 30 %), keine verwertbaren Daten vor. Insgesamt lag die Rücklaufquote der Fragebögen bereits zum 1. Auswertungszeitpunkt nach Randomisierung weit unter 70 %. Daher ergibt sich für die Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich mit Methotrexat, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad 3–4) und Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grad 3–4), SUE und Abbruch wegen UE zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Beim Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad 3–4) liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region vor. In der Subgruppe Europa und Rest der Welt (ohne Nordamerika) zeigt sich dabei ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab gegenüber Methotrexat, in der Region Nordamerika zeigt sich dieser Vorteil dagegen nicht. Da die Subgruppe Europa und Rest der Welt (ohne Nordamerika) die für den Versorgungsbereich der vorliegenden Nutzenbewertung maßgebliche Region (Europa) einschließt, wird die Subgruppe Nordamerika nicht weiter betrachtet. Für die Regionen Europa und Rest der Welt (ohne Nordamerika) ergibt sich somit ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich mit Methotrexat.

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich mit Methotrexat, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

- Spezifische UE

Für die Endpunkte Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes sowie Kopfschmerz zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Nivolumab gegenüber Methotrexat. Das Ausmaß des höheren Schadens für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ist dabei nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich mit Methotrexat. Für die Endpunkte Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums sowie Kopfschmerz liegt dagegen jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nivolumab im Vergleich mit Methotrexat vor.

Für den Endpunkt Schleimhautentzündung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab gegenüber Methotrexat. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich mit Methotrexat.

Für den Endpunkt Pneumonitis liegen keine Daten für die relevante Teilpopulation vor. Für immunvermittelte UE liegt im Dossier keine geeignete Operationalisierung vor.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau ergeben sich überwiegend positive und in geringerem Umfang negative Effekte für Nivolumab im Vergleich mit Methotrexat.

Auf der Seite der positiven Effekte gibt es einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich für die Gesamtrate der schweren UE (CTCAE-Grad 3–4) ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab mit dem Ausmaß erheblich. Nicht schwerwiegende UE treten teilweise seltener (Schleimhautentzündung), teilweise häufiger (Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums sowie Kopfschmerz) auf. Zur Pneumonitis sowie den immunvermittelten Nebenwirkungen insgesamt liegen keine verwertbaren Daten vor.

Auch für Symptome und die gesundheitsbezogene Lebensqualität sind die Daten nicht verwertbar.

In der Gesamtschau stellen weder die negativen Effekte bei nicht schwerwiegenden/nicht schweren Nebenwirkungen noch die fehlenden Informationen zur Pneumonitis, zu immunvermittelten UE sowie zu Symptomen und zur Lebensqualität die positiven Effekte von Nivolumab insbesondere bei dem Endpunkt Gesamtüberleben und bei den schweren UE (CTCAE-Grad 3–4) gänzlich infrage.

Zusammenfassend ergibt sich für Erwachsene mit einer Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer platinbasierten Therapie ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Methotrexat.

Für Erwachsene mit einer Progression nach mehr als 6 Monaten nach einer platinbasierten Therapie liegen keine Daten vor, für diese Patientengruppe ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab.

Tabelle 3: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs mit einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie	Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes (Chemotherapie, Strahlentherapie und / oder Operation; bei medikamentöser Therapie unter Beachtung der jeweiligen Zulassung)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patienten mit einer Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer platinbasierten Therapie^b: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ▪ Patienten mit einer Progression mehr als 6 Monate nach einer platinbasierten Therapie: Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b: Für diese Patientengruppe stellt Methotrexat in der Regel die einzige verbleibende zugelassene medikamentöse Therapieoption dar. In der relevanten Teilpopulation der Studie CA209-141 wurde Nivolumab im Vergleich zu Methotrexat untersucht. In der Studie wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2, übertragen werden können.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Leistungsstatus; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab als Monotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs und einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie.

Gemäß Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich für die Nutzenbewertung von Nivolumab die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs mit einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie	Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes (Chemotherapie, Strahlentherapie und / oder Operation; bei medikamentöser Therapie unter Beachtung der jeweiligen Zulassung)
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU stimmt bei der Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zunächst mit der Festlegung des G-BA überein. In seiner weiteren Beschreibung führt der pU allerdings aus, dass die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes durch die 3 medikamentösen Therapieoptionen Cetuximab, Docetaxel und Methotrexat (jeweils als Monotherapie) bestmöglich repräsentiert wird (siehe auch Abschnitt 2.7.1). Die Angabe des G-BA zur Beachtung der jeweiligen Zulassung berücksichtigt der pU dabei nicht.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Gemäß Festlegung des G-BA wird für medikamentöse Therapien die jeweilige Zulassung beachtet. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Nivolumab (Stand zum 03.04.2017)
- bibliografische Recherche zu Nivolumab (letzte Suche am 03.04.2017)
- Suche in Studienregistern zu Nivolumab (letzte Suche am 03.04.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Nivolumab (letzte Suche am 08.06.2017)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
CA209-141	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Für die Nutzenbewertung von Nivolumab wird die Studie CA209-141 herangezogen. Dies stimmt mit dem Vorgehen des pU überein.

Für die Nutzenbewertung wird dabei die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten betrachtet, für die vor Randomisierung vom Prüfarzt (im Falle der Zuordnung zum Vergleichs-Arm) eine Behandlung mit Methotrexat festgelegt wurde (Methotrexat-Teilpopulation; siehe den nachfolgenden Abschnitt 2.3.2). Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der seine Bewertung für die Gesamtpopulation vornimmt und die Methotrexat-Teilpopulation ergänzend betrachtet. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie CA209-141 werden im Anhang C ergänzend dargestellt.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

2.3.2 Studiencharakteristika

Charakterisierung der Studie und der Interventionen

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
CA209-141	RCT, offen, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit rezidiviertem oder metastasiertem SCCHN (Mundhöhle, Rachen und Kehlkopf) im Stadium III/IV ^b mit Progression während einer platinbasierten Therapie oder innerhalb 6 Monate danach und ECOG-PS ≤ 1 ohne aktive Gehirnmetastasen	Nivolumab (N = 240) Therapie nach Wahl des Arztes ^c (N = 121) Davon relevante Teilpopulation: Nivolumab (n = 119) Methotrexat (n = 52)	Screening: 28 Tage Behandlung: bis zur Progression ^d , bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder Rückzug der Einwilligungserklärung Beobachtung: Nachbeobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod	55 Studienzentren in Argentinien, Brasilien, Deutschland, Frankreich, Hongkong, Italien, Japan, Kanada, Korea, Niederlande, Schweiz, Spanien, Taiwan, USA, Vereinigtes Königreich 05/2014–09/2016 ^e	primär: Gesamtüberleben sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: SCCHN, das einer lokalen Therapie mit kurativem Ansatz (Operation oder Bestrahlung mit oder ohne Chemotherapie) nicht mehr zugänglich ist</p> <p>c: Für Patientinnen und Patienten beider Studienarme musste der Prüfarzt vor der Randomisierung zwischen Cetuximab, Methotrexat oder Docetaxel wählen.</p> <p>d: Im Nivolumab-Arm ist eine Behandlung über die initiale radiologisch festgestellte Progression unter bestimmten Voraussetzungen erlaubt, u. a.: wenn die Fortführung der Therapie nach Einschätzung des Prüfarztes einen klinischen Nutzen für die Patientin oder den Patienten hat; die Behandlung toleriert wird; Leistungsstatus stabil ist. Bei weiterer radiologischer Progression soll die Behandlung abgebrochen werden.</p> <p>e: Die Studiendauer hing vom Erreichen einer vorab definierten Anzahl von Ereignissen für den primären Endpunkt OS ab (278 Todesfälle). 1. geplante Interimsanalyse (12/2015): nach Erreichen von 70 % (195 Todesfälle) der Todesfälle; 2. Analyse (09/2016): hier wurden 289 Todesfälle erreicht.</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; OS: Gesamtüberleben; PS: Leistungsstatus; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SCCHN: Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes

Studie	Intervention	Vergleich ^a	Vor- und Begleitmedikation
CA209-141	Nivolumab 3 mg/kg Körpergewicht, i.v. über 60 Minuten als Infusion alle 2 Wochen Keine Dosisanpassung erlaubt ^b	Therapie nach Wahl des Arztes <ul style="list-style-type: none"> ▪ Methotrexat 40 mg/m² KOF i.v. wöchentlich; Eskalation bis 60 mg/m² KOF und Reduktion bis 20 mg/m² KOF möglich^{c, d, e} ▪ <i>Cetuximab^f initial 400 mg/m² KOF i.v., dann 250 mg/m² KOF i.v. wöchentlich; Reduktion bis 150 mg/m² KOF möglich</i> ▪ <i>Docetaxel 30 mg/m² KOF i.v. wöchentlich; Eskalation bis 40 mg/m² KOF und Reduktion bis 20 mg/m² KOF möglich</i> 	Vorbehandlung: Platinbasierte Chemotherapie im adjuvanten, primären (als Radiochemotherapie), rezidierten oder metastasierten Stadium Erlaubte Begleitbehandlung: Operation einzelner Läsionen ^g oder palliative Strahlentherapie bei Nichtzielläsionen oder Läsionen des zentralen Nervensystems ^h Nicht erlaubte Begleitbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Immunsuppressivaⁱ ▪ antineoplastische Therapie (z. B. Chemotherapie, Hormontherapie, Immuntherapie) ▪ systemische Kortikosteroide > 10 mg täglich^{i, j}
<p>a: Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Teilpopulation der Studie erhielt eine Behandlung mit Methotrexat.</p> <p>b: Dosisverzögerungen wegen UE waren erlaubt, ohne relevante Abweichungen von der Fachinformation [3].</p> <p>c: In der Fachinformation [4] wird als Dosierung 40 bis 60 mg/m² angegeben, für Anpassungen wird auf aktuell veröffentlichte Therapieprotokolle verwiesen.</p> <p>d: Dosisreduktion bei Auftreten von UE waren nach festgelegten Schemata erlaubt (1. Reduktion auf 30 bis 40 mg/m²; 2. Reduktion auf 20 bis 30 mg/m²); Dosisreduktionen unterhalb 40 mg/m² traten maximal bei ca. 20 % der Patienten auf.</p> <p>e: Dosisverzögerungen wegen UE waren erlaubt</p> <p>f: Cetuximab durfte nur in den Ländern gegeben werden wo es in der Indikation als Monotherapie zugelassen ist.</p> <p>g: Komplett-Resektion (d. h. die Resektion wurde nicht nur auf Nichtzielläsionen beschränkt) war zusätzlich ab Woche 21 möglich, nur bei Patientinnen und Patienten mit radiologisch festgestelltem Ansprechen sollte abgewartet werden bis sich keine Tumorverkleinerung mehr zeigte.</p> <p>h: Falls eine palliative Strahlentherapie für Patientinnen und Patienten im Nivolumab-Arm nötig ist, sollte Nivolumab für mindestens eine Woche vor, während und eine Woche nach der Strahlentherapie pausiert werden.</p> <p>i: außer zur Behandlung therapiebedingter UE</p> <p>j: Dexamethason oder Äquivalent 8 mg oral 2-mal tgl. werden als Prämedikation am Tag vor, am Tag der Infusion und am Tag nach der Infusion von Docetaxel verabreicht.</p> <p>i.v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; tgl.: täglich; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>			

Bei der Studie CA209-141 handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte Studie.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten (Eastern Cooperative oncology Group [ECOG]-Leistungsstatus 0 bis 1) mit histologisch bestätigtem rezidiertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (Mundhöhle, Rachen, Kehlkopf) im Stadium III/IV eingeschlossen. Der Tumor musste für eine lokale Therapie mit

kurativem Ansatz (Operation oder Bestrahlung mit oder ohne Chemotherapie) nicht mehr zugänglich sein. Patientinnen und Patienten mit Karzinomen mit primärer Lokalisation im Nasopharynx oder in der Speicheldrüse sowie mit aktiven Hirnmetastasen waren ausgeschlossen. Eine Tumorprogression oder ein Rezidiv musste während oder innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Dosis einer platinbasierten Chemotherapie festgestellt worden sein. Diese platinbasierte Therapie konnte adjuvant, primär (jeweils als Radiochemotherapie), bei Rezidiv oder im metastasierten Stadium durchgeführt worden sein.

Aufgrund der gewählten Einschlusskriterien sollten in der Studie demnach Patientinnen und Patienten untersucht werden, die sich in einem guten Allgemeinzustand befinden und bei denen die Progression bereits während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer platinbasierten Therapie aufgetreten ist (die also in der Regel gegenüber einer platinbasierten Therapie resistent sind). Wegen Protokollverletzung wurden zwar in der Studie auch Patientinnen und Patienten mit einer erst später aufgetretenen Progression (Progression nach mehr als 6 Monaten nach einer platinbasierten Therapie) untersucht, allerdings nur in sehr geringem Umfang (maximal 7,5 % im Nivolumab-Arm beziehungsweise 3,3 % im Vergleichs-Arm).

Insgesamt wurden 361 Patientinnen und Patienten in einem Verhältnis 2:1 auf 2 Studienarme randomisiert, davon 240 in den Nivolumab-Arm und 121 in den Vergleichs-Arm. Für Patientinnen und Patienten beider Studienarme wurde vom Prüfarzt vor der Randomisierung festgelegt, welche Therapie im Falle der Zuordnung zum Vergleichs-Arm verabreicht werden sollte (Cetuximab, Methotrexat oder Docetaxel, jeweils als Monotherapie). Die Behandlung mit Cetuximab war dabei nur in den Ländern erlaubt, wo dieser Wirkstoff über eine Zulassung als Monotherapie verfügt. Die Stratifizierung erfolgte nach vorheriger Therapie mit Cetuximab.

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten im Nivolumab-Arm erfolgte ohne relevante Abweichungen von der Fachinformation [3]. Patienten im Vergleichs-Arm erhielten wöchentlich eine der 3 Therapieoptionen, die vom Prüfarzt ausgewählt wurde: Cetuximab, Methotrexat oder Docetaxel. Von diesen 3 Vergleichstherapien ist aufgrund der bestehenden Zulassung für die vorliegende Nutzenbewertung nur die Behandlung mit Methotrexat relevant (siehe dazu Abschnitt 2.3.2 im Folgenden). Für Methotrexat erfolgte die Behandlung ebenfalls zulassungskonform [4] (siehe Tabelle 7).

Die Behandlung mit der randomisierten Studienmedikation wurde bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder bis zum Rückzug der Einwilligungserklärung durchgeführt. Der Eintritt der Krankheitsprogression wurde mittels der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Version 1.1 bestimmt. Die Patientinnen und Patienten im Nivolumab-Arm konnten unter bestimmten Voraussetzungen die randomisierte Studienmedikation über die radiologische Krankheitsprogression erhalten (siehe Tabelle 6).

Nach Abbruch der Studienmedikation (zum Beispiel wegen Krankheitsprogression) konnten medikamentöse und nicht medikamentöse Folgetherapien durchgeführt werden. Im Dossier liegen nur Angaben vor, die Begleit- und Folgetherapien zusammengefasst darstellen. Eine differenzierte Angabe, ob diese Therapien bereits jeweils begleitend und / oder nachfolgend durchgeführt wurden, fehlt. Bei den im Dossier als Folgebehandlung aufgeführten medikamentösen antineoplastischen Therapien handelt es sich aber vermutlich überwiegend um Folgebehandlungen nach Abbruch der Studienmedikation (da Begleitbehandlungen Protokollverletzungen wären). In der relevanten Methotrexat-Teilpopulation erhielten 37,8 % im Nivolumab-Arm und 34,6 % im Methotrexat-Arm eine solche nachfolgende systemische Therapie.

Ein Therapiewechsel von Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichs-Arm auf eine Folgebehandlung mit Nivolumab war im Studiendesign nicht explizit vorgesehen. Dennoch erhielten im Vergleichs-Arm nach Abbruch der Methotrexat-Therapie wenige Patienten Nivolumab (1,9 %). Im Nivolumab-Arm erhielten 13,4 % eine Behandlung mit Methotrexat im Rahmen der weiteren Therapiestrategie.

Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE).

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes festgelegt. Diese umfasst Chemotherapie, Strahlentherapie und / oder Operation, bei medikamentöser Therapie soll der jeweilige Zulassungsstatus beachtet werden. Im untersuchten Anwendungsgebiet sind mehrere medikamentöse Therapieoptionen zugelassen.

Die meisten der medikamentösen Therapieoptionen stellen eine Kombinationstherapie mit Cisplatin oder Carboplatin dar (beispielsweise 5-FU [5] oder Docetaxel [6]). Aufgrund der gewählten Einschlusskriterien sollten in der Studie CA209-141 jedoch nur Patientinnen und Patienten untersucht werden, die gegenüber einer platinbasierten Therapie resistent sind (wegen einer frühen Progression während oder kurz nach platinbasierter Therapie). Eine erneute platinbasierte Therapie ist für diese Population in der Regel nicht angezeigt (dies entspricht auch der Beratung durch den G-BA [7]). Der Verzicht auf diese Therapieoptionen in der Studie CA209-141 stellt daher für die dort eingeschlossenen Patientinnen und Patienten keinen Mangel dar.

In der Studie CA209-141 konnten die Prüfarzte zwischen 3 medikamentösen Therapien, jeweils als Monotherapie, wählen: Cetuximab (nur in den Ländern mit entsprechender Zulassung), Methotrexat oder Docetaxel. Der pU argumentiert, dass laut aktuellen Leitlinien und der Versorgungsrealität diese medikamentösen Therapieoptionen die Vorgabe des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie („patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des

Arztes“) bestmöglich repräsentieren (siehe auch Abschnitt 2.7.1). Von diesen Therapien ist jedoch nur Methotrexat als Monotherapie im Anwendungsgebiet zugelassen [4]. Für Cetuximab [8] und Docetaxel [6] liegen in Deutschland keine Zulassungen als Monotherapie vor. Da die in der Studie CA209-141 untersuchte Patientengruppe für erneute platinbasierte Therapien nicht infrage kommt, stellt Methotrexat für diese Patientengruppe in der Regel die einzige verbleibende zugelassene medikamentöse Therapieoption dar. Auch im Beratungsgespräch des G-BA [7] wurde dem pU empfohlen, die Methotrexat-Teilpopulation der Studie CA209-141 zum Nachweis des Zusatznutzens heranzuziehen. Aufgrund der bestehenden Zulassung sieht der pU selbst eine besondere Bedeutung von Methotrexat als Vergleichstherapie und stellt die Ergebnisse von der Methotrexat-Teilpopulation in Modul 4 G ergänzend dar.

Da die Entscheidung darüber, welche Therapie die Patienten in der Studie erhalten sollen, bereits vor Randomisierung für alle Teilnehmenden getroffen wurde, bleibt die Randomisierung auch für die Methotrexat-Teilpopulation erhalten. Insgesamt sollten im Vergleichs-Arm 52 Patientinnen und Patienten mit Methotrexat behandelt werden. Im Nivolumab-Arm wurde Methotrexat für 119 Patientinnen und Patienten im Falle der Zuordnung zum Vergleichs-Arm vorgesehen. Die Methotrexat-Teilpopulation enthält somit knapp die Hälfte aller Patienten der Gesamtpopulation.

Die Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA umfasst zusätzlich zu den medikamentösen Therapien als nicht medikamentöse Optionen Strahlentherapie und / oder Operation. Es ist unklar, ob und in welchem Umfang die medikamentösen Therapien in der Studie CA209-141 mit nicht medikamentösen Therapien kombiniert wurden. Zudem ist unklar, ob die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten grundsätzlich auch für eine alleinige palliative Therapie mit nicht medikamentösen Verfahren geeignet gewesen wären (siehe 2.7.2.4.1).

Zusammenfassend stellt die Methotrexat-Teilpopulation der Studie CA209-141 eine angemessene Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit einem frühen Rezidiv unter oder nach platinbasierter Therapie dar. Das Anwendungsgebiet von Nivolumab umfasst allerdings auch Patientinnen und Patienten, die erneut mit einer platinbasierten Therapie behandelt werden können. Dies sind Patientinnen und Patienten mit einer erst später aufgetretenen Progression (Progression nach mehr als 6 Monaten nach einer platinbasierten Therapie). Für diese Patientengruppe legt der pU keine Daten vor.

Behandlungsdauer und Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Methotrexat

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
CA209-141	
Mortalität	
Gesamtüberleben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1. Nachbeobachtungsvisite^a ▪ 2. Nachbeobachtungsvisite^b ▪ danach alle 3 Monate bis zum Tod oder Ende der Studienteilnahme
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-H&N35 und EORTC QLQ-C30)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1. Nachbeobachtungsvisite^a ▪ 2. Nachbeobachtungsvisite^b
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1. Nachbeobachtungsvisite^a ▪ 2. Nachbeobachtungsvisite^b ▪ danach alle 3 Monate bis zum Tod oder Ende der Studienteilnahme
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1. Nachbeobachtungsvisite^a ▪ 2. Nachbeobachtungsvisite^b
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen ^c	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation^d ▪ 100 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation^d
<p>a: 35 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation oder bei Dosisverzögerungen am Tag des Therapieabbruchs (wenn wegen einer Dosisunterbrechung das Datum des Therapieabbruchs bereits > 35 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation lag)</p> <p>b: 80 Tage nach der 1. Nachbeobachtungsvisite</p> <p>c: Über die 2. Nachbeobachtungsvisite hinaus wurden zusätzlich arzneimittelbedingte Nebenwirkungen dokumentiert.</p> <p>d: Angaben gemäß SAP und Studienbericht, im Studienprotokoll sind diskrepante Angaben vorhanden (hier sind auch für die Nebenwirkungen die beiden Nachbeobachtungsvisiten^{a, b} angeben)</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; QLQ-H&N35: Quality of Life Questionnaire Head and Neck Cancer 35; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>	

Nur das Gesamtüberleben und der Gesundheitszustand sollten bis zum Ende der Studienteilnahme erhoben werden.

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Nebenwirkungen, Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung (zuzüglich eines kurzen Nachbeobachtungszeitraums) dokumentiert wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum beziehungsweise der Zeit bis zum Versterben der Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben und der Gesundheitszustand – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Auswertung und Datenschnitte

Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE).

Eine Interimsanalyse war nach Erreichen von 70 % (195 Todesfälle) der für die finale Analyse insgesamt erforderlichen Todesfälle geplant. Dieser Datenschnitt wurde am 18.12.2015 durchgeführt und wird in der vorliegenden Nutzenbewertung als 1. Datenschnitt bezeichnet. Die Studie wurde zu diesem Zeitpunkt vorzeitig auf Empfehlung des unabhängigen Datenkontrollkomitees beendet, da für das Gesamtüberleben die Überlegenheit von Nivolumab gezeigt wurde.

Bei der 2. Analyse (20.09.2016) wurde mit 289 Todesfällen die im Studienprotokoll für die finale Analyse vorgesehene Anzahl von 278 Todesfällen erreicht. Dieser Datenschnitt wird als 2. Datenschnitt bezeichnet.

Für alle Endpunkte legt der pU sowohl für die Methotrexat-Teilpopulation als auch für die Gesamtpopulation Ergebnisse von beiden Datenschnitten vor. Für den vom pU ergänzend vorgelegten 1. Datenschnitt fehlen vollständig die Informationen zu den häufigen UE in der relevanten Teilpopulation. Für den vom pU primär betrachteten 2. Datenschnitt stehen diese Analysen zur Verfügung, allerdings fehlen einige spezifische UE (insbesondere immunvermittelte UE) und Subgruppenergebnisse zu den spezifischen UE.

Für die vorliegende Bewertung werden zum einen aufgrund der längeren Beobachtungsdauer und zum anderen aufgrund der Datenverfügbarkeit die Ergebnisse des 2. Datenschnittes (20.09.2016) herangezogen. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Charakterisierung der Studienpopulation

Die Charakteristika der relevanten Teilpopulation sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Methotrexat

Studie	Nivolumab	Methotrexat
Charakteristika		
Kategorie		
CA209-141	N ^a = 119	N ^a = 52
Alter [Jahre], MW (SD)	59,5 (9,7)	59,8 (11,8)
Geschlecht [w / m], %	19,3 / 80,7	15,4 / 84,6
Region n (%)		
Nordamerika	47 (39,5)	19 (36,5)
Europa	58 (48,7)	25 (48,1)
Rest der Welt	14 (11,8)	8 (15,4)
Ethnie n (%)		
weiß	97 (81,5)	41 (78,8)
schwarz / afroamerikanisch	3 (2,5)	2 (3,8)
asiatisch	16 (13,4)	9 (17,3)
andere	3 (2,5)	0
ECOG Performance Status n (%)		
0	23 (19,3)	6 (11,5)
1	94 (79,0)	44 (84,6)
≥ 2	1 (0,8)	1 (1,9)
unbekannt	1 (0,8)	1 (1,9)
Lokalisation des Primärtumors n (%)		
Mundhöhle	53 (44,5)	31 (59,6)
Pharynx	49 (41,2)	11 (21,2)
Larynx	14 (11,8)	8 (15,4)
Andere	3 (2,5)	2 (3,8)
Krankheitsstadium n (%)		
III	16 (13,4)	4 (7,7)
IV	102 (85,7)	48 (92,3)
unbekannt	1 (0,8)	0
Raucher n (%)		
nie	19 (16,0)	15 (28,8)
früherer/aktuell	95 (79,8)	35 (67,3)
unbekannt	5 (4,2)	2 (3,8)
Vorheriger chirurgischer Eingriff n (%)		
ja	101 (84,9)	47 (90,4)
nein	18 (15,1)	5 (9,6)
Vorherige Radiotherapie n (%)		
ja	105 (88,2)	49 (94,2)
nein	14 (11,8)	3 (5,8)

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Methotrexat (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	Nivolumab	Methotrexat
CA209-141	N ^a = 119	N ^a = 52
Vorherige Therapie mit Cetuximab laut CRF		
ja	92 (77,3)	39 (75,0)
nein	27 (22,7)	13 (25,0)
Anzahl vorheriger systemischer Therapien n (%)		
1	42 (35,3)	21 (40,4)
2	37 (31,1)	19 (36,5)
≥ 3	40 (33,6)	12 (23,1)
Anzahl vorheriger Chemotherapien im metastasierten Stadium n (%)		
0	51 (42,9)	21 (40,4)
1	38 (31,9)	18 (34,6)
2	21 (17,6)	5 (9,6)
≥ 3	9 (7,6)	8 (15,4)
Behandlungsrahmen der vorherigen systemischen Therapien		
adjuvant	k. A.	k. A.
neo-adjuvant	k. A.	k. A.
primär	k. A.	k. A.
metastasiert	k. A.	k. A.
Therapieabbruch ^b , n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.		
b: Patientinnen und Patienten die keine Studienmedikation erhalten haben: Nivolumab-Arm n = 3 (2,5 %), Vergleichs-Arm n = 6 (11,6 %).		
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; CRF: Case Report Form; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich		

Die Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation in den beiden Behandlungsgruppen der Studie CA209-141 waren weitgehend vergleichbar. Sie waren im Durchschnitt ca. 60 Jahre alt, mehrheitlich männlich und der ethnischen Gruppe „weiß“ zugehörig. Insgesamt wurde in die Studie eine hinsichtlich der Krankheitscharakteristika und Vorbehandlung sehr heterogene Patientenpopulation eingeschlossen. Der Primärtumor war bei etwa der Hälfte der Patienten in der Mundhöhle lokalisiert. Etwa 2 Drittel der Studienteilnehmer hatte zudem bereits 2 oder mehr systemische Therapien erhalten, rund 40 % hatte zuvor noch keine Chemotherapie in einem metastasierten Stadium bekommen. Die Patientinnen und Patienten befanden sich mehrheitlich im Krankheitsstadiums IV und hatten

zum überwiegenden Anteil bereits eine Bestrahlung und / oder Operation erhalten. Angaben zum Behandlungsrahmen der vorherigen systemischen Therapien sind nur für die Gesamtpopulation verfügbar (im Anhang C in Tabelle 22 dargestellt).

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch liegen für die relevante Teilpopulation keine Angaben vor. In der Gesamtpopulation haben zum Zeitpunkt des 2. Datenschnittes bereits 93 % der Patientinnen und Patienten im Nivolumab-Arm und 99 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichs-Arm die Therapie abgebrochen. Die Therapieabbrüche erfolgten in beiden Armen zum großen Teil aufgrund der Progression der Erkrankung. Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten, welche die Studie angebrochen haben, liegen nur für die Gesamtpopulation Angaben vor (siehe Tabelle 22).

Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere und mediane Beobachtungszeit für die relevante Teilpopulation für einzelne Endpunkte. Die Angaben für die Gesamtpopulation werden ergänzend im Anhang C in Tabelle 23 dargestellt.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Methotrexat (2. Datenschnitt)

Studie	Nivolumab	Methotrexat
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
CA209-141	N = 116 ^a	N = 46 ^a
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	1,87 [0,0; 23,5]	1,64 [0,0; 6,4]
Mittelwert (SD)	3,82 (4,44)	2,01 (1,63)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	7,18 [0,2; 23,6]	4,63 [0,4; 17,9]
Mittelwert (SD)	8,03 (6,25)	5,94 (4,42)
Morbidity		k. A.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		k. A.
Nebenwirkungen		k. A.
a: Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation		
k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus		

Die mediane Behandlungsdauer war zwar für die relevante Teilpopulation in der Studie CA209-141 im Nivolumab-Arm und Methotrexat-Arm vergleichbar, im Mittelwert zeigen sich jedoch deutliche Unterschiede. Die Behandlungsdauer ist im Mittelwert mit 3,8 Monaten im Nivolumab-Arm fast doppelt so lang wie im Vergleichs-Arm (2,0 Monate). Diese

Angaben verdeutlichen, dass eine unterschiedliche Verteilung der Behandlungsdauern in den beiden Therapiearmen vorliegt. Die genauen Angaben zum Grund für den Therapieabbruch liegen jedoch nur für die Gesamtpopulation vor (siehe Tabelle 22 im Anhang C).

Zu Beobachtungsdauern für Endpunkte zur Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen liegen im Dossier keine Angaben vor. Allerdings ist zu erwarten, dass sich auch die Beobachtungsdauern dieser Endpunkte relevant unterscheiden, da die Beobachtung jeweils nur wenige Wochen über das Behandlungsende hinaus erfolgen sollte.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 11 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Methotrexat

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
CA209-141	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die relevante Teilpopulation der Studie als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU. Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.4.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen der Instrumente European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30) und Quality of Life Questionnaire Head and Neck Cancer (QLQ-H&N35)
 - Gesundheitszustand gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Abbruch wegen UE
 - schwere UE (CTCAE [Common Terminology Criteria for Adverse Events] 3–4)
 - Pneumonitis
 - immunvermittelte UE
 - gegebenenfalls weitere spezifische UE

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der in Modul 4 G zusätzlich weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Spezifische UE stellt der pU demgegenüber nicht dar.

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie CA209-141 Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Methotrexat

Studie	Endpunkte												
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und QLQ-H&N35)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-LC30)	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (CTCAE-Grad 3–4)	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums & Mediastinums (UE)	Schleimhautentzündung (UE)	Kopfschmerz (UE)	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UE)	Pneumonitis	Immunvermittelte UE
CA209-141	ja	nein ^a	nein ^a	nein ^a	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^b	nein ^b

a: keine verwertbaren Daten vorhanden; zu hoher Anteil an Patientinnen und Patienten (> 30 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden
b: keine Daten für relevante Teilpopulation

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; QLQ-H&N35: Quality of Life Questionnaire Head and Neck Cancer 35; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Methotrexat

Studie	Studieebene	Endpunkte												
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und QLQ-H&N35)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-LC30)	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (CTCAE-Grad 3–4)	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums & Mediastinums (UE)	Schleimhautentzündung (UE)	Kopfschmerz (UE)	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UE)	Pneumonitis	Immunvermittelte UE
CA209-141	N	N	– ^a	– ^a	– ^a	H ^{b,c}	H ^{b,d,e}	H ^{b,c}	H ^{b,d,e}	H ^{b,d,e}	H ^{b,d,e}	H ^{b,d,e}	– ^f	– ^f

a: keine verwertbaren Daten vorhanden; zu hoher Anteil an Patientinnen und Patienten (> 30 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3)
b: großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte) hinsichtlich des Anteils an Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden
c: hoher Anteil an unvollständig beobachteten Patienten
d: großer Unterschied in der mittleren Behandlungsdauer (und damit Beobachtungsdauer) zwischen dem Nivolumab-Arm (3,82 Monate) und dem Methotrexat-Arm (2,01 Monate)
e: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung
f: keine Daten vorhanden

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; H: hoch; N: niedrig; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-H&N35: Quality of Life Questionnaire Head and Neck Cancer 35; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird in der relevanten Teilpopulation als niedrig eingestuft. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Für alle Endpunkte zu Nebenwirkungen ist das Verzerrungspotenzial für die relevante Teilpopulation wegen des großen Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des Anteils an Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden (> 5 Prozentpunkte), hoch. Endpunktspezifisch führen weitere Aspekte zu einem hohen Verzerrungspotenzial.

Der pU stuft das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad 3–4) als niedrig ein. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Abbruch wegen UE schätzt der pU allein wegen der fehlenden Verblindung als hoch ein. Spezifische UE stellt der pU in Modul 4 G nicht dar und macht deshalb keine Aussagen zum Verzerrungspotenzial.

Zu Morbidität, Lebensqualität, Pneumonitis und immunvermittelten Nebenwirkungen liegen für die relevante Teilpopulation keine Daten vor oder die Daten sind nicht verwertbar. Eine Beurteilung des Verzerrungspotenzials für diese Endpunkte entfällt daher. Der pU schätzt das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität wegen der fehlenden Verblindung und nicht adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips als hoch ein.

Zur detaillierten Beschreibung des Verzerrungspotenzials siehe Abschnitt 2.7.2.4.2.

2.4.3 Ergebnisse

Die Tabelle 14 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Nivolumab mit Methotrexat bei Erwachsenen mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs und einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. In Fällen, in denen in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten, wurden die Effektschätzung und das zugehörige Konfidenzintervall für binäre Daten in einer eigenen Berechnung mit einer Stetigkeitskorrektur von 0,5 in beiden Behandlungsarmen erstellt. Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten sind – bis auf die spezifischen UE – für die Methotrexat-Teilpopulation verfügbar (Anhang A).

Die Ergebnisse für die Gesamtpopulation werden im Anhang C ergänzend dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Methotrexat

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab		Methotrexat		Nivolumab vs. Methotrexat
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
Studie CA209-141					
Mortalität					
Gesamtüberleben	119	7,49 [4,83; 8,77] 94 (79,0)	52	4,40 [3,38; 5,82] 48 (92,3)	0,62 [0,44; 0,89]; 0,008
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und H&N35)	keine verwertbaren Daten ^c				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten ^c				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30	keine verwertbaren Daten ^c				
Nebenwirkungen^d					
UE (ergänzend dargestellt)	116	0,26 [0,16; 0,39] 113 (97,4)	46	0,18 [0,07; 0,26] 43 (93,5)	–
SUE	116	6,70 [3,25; 12,19] 57 (49,1)	46	4,70 [2,14; n. b.] 22 (47,8)	0,86 [0,52; 1,42]; 0,542
Schwere UE (CTCAE-Grad 3–4)	116	3,02 [1,97; 4,40] 72 (62,1)	46	1,87 [0,89; 3,32] 30 (65,2)	0,74 [0,48; 1,14]; 0,165
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^e
Abbruch wegen UE	116	14 (12,1)	46	8 (17,4)	0,69 [0,31; 1,54]; 0,460
Spezifische UE^f					
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UE)	116	54 (46,6)	46	10 (21,7)	2,14 [1,20; 3,83]; 0,004
Schleimhaut- entzündung (UE)	116	5 (4,3)	46	8 (17,4)	0,25 [0,09; 0,72]; 0,007
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UE)	116	34 (29,3)	46	6 (13,0)	2,25 [1,01; 4,99]; 0,031

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Methotrexat (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab		Methotrexat		Nivolumab vs. Methotrexat
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^e
Studie CA209-141					
Kopfschmerz (UE)	116	12 (10,3)	46	0	– ^g ; 0,025
Pneumonitis	keine Daten vorhanden				
Immunvermittelte UE	keine verwertbaren Daten ^h				
a: unstratifiziertes Cox-Modell b: unstratifizierter Log-rank Test c: keine verwertbaren Daten vorhanden; zu hoher Anteil an Patientinnen und Patienten (> 30 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3) d: UE bis 100 Tage nach Behandlungsende außer Therapieabbruch wegen UE (bis 30 Tage nach Behandlungsende), ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung e: eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [9]]) f: UE bis 30 Tage nach Behandlungsende g: Effektschätzer und 95 %-KI nicht sinnvoll interpretierbar h: keine patientenrelevante Operationalisierung (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3) CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-H&N35: Quality of Life Questionnaire Head and Neck Cancer 35; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus					

Auf Basis der verfügbaren Daten können für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal Hinweise, für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Der pU nimmt eine Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab auf Basis der Gesamtpopulation der Studie CA209-141 vor. Die Ergebnisse für die relevante Methotrexat-Teilpopulation stellt der pU in Modul 4 G ergänzend dar. Er sieht die Ergebnisse in diesen beiden Populationen als konsistent an. Die Einschätzung des pU zur Konsistenz der Ergebnisse wird nicht geteilt. Eine zusammenfassende Beschreibung, inwieweit die Bewertung der Endpunkte in der vorliegenden Nutzenbewertung (auf Basis der relevanten Teilpopulation) von derjenigen der Gesamtpopulation abweicht, findet sich in Abschnitt 2.7.2.4.1 der Bewertung.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab gegenüber Methotrexat. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich mit Methotrexat.

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und QLQ-H&N35)

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels der Symptomskalen der krankheitsspezifischen Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35 erhoben. Für beide Instrumente liegen für die Nutzenbewertung aufgrund des sehr hohen Anteils von Patientinnen und Patienten, die nicht in den Auswertungen berücksichtigt wurden (> 30 %), keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Daher ergibt sich für die Endpunkte zu Symptomatik kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich mit Methotrexat, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde mittels der VAS des EQ-5D erhoben. Aufgrund des sehr hohen Anteils von Patientinnen und Patienten, die nicht in den Auswertungen berücksichtigt wurden (> 30 %), liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Daher ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich mit Methotrexat, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionsskalen sowie der Skala zur Erfassung des globalen Gesundheitsstatus des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 erhoben. Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen für die Nutzenbewertung aufgrund des sehr hohen Anteils von Patientinnen und Patienten, die nicht in den Auswertungen berücksichtigt wurden (> 30 %), keine verwertbaren Daten vor. Daher ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich mit Methotrexat, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUE, schwere UE (CTCAE-Grad 3–4) und Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad 3–4) und Abbruch wegen UE werden die vom pU vorgelegten Auswertungen unter Ausschluss der Progressionsereignisse herangezogen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Die Nachbeobachtung erfolgte für die schweren UE (CTCAE-Grad 3–4) und SUE 100 Tage, für den Endpunkt Abbruch wegen UE 30 Tage.

Für die Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grad 3–4), SUE und Abbruch wegen UE zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Beim Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad 3–4) liegt jedoch eine Effektmodifikation durch

das Merkmal Region vor (siehe Abschnitt 2.4.4). Für die Regionen Europa und Rest der Welt (ohne Nordamerika) ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich mit Methotrexat. Für Nordamerika ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich mit Methotrexat. Da die Subgruppe Europa und Rest der Welt (ohne Nordamerika) die für den Versorgungsbereich der vorliegenden Nutzenbewertung maßgebliche Region (Europa) einschließt, wird die Subgruppe Nordamerika nicht weiter betrachtet.

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich mit Methotrexat, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Spezifische UE

Für die Endpunkte Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes sowie Kopfschmerz zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Nivolumab gegenüber Methotrexat. Das Ausmaß des höheren Schadens von Nivolumab ist für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen dabei nicht mehr als geringfügig (siehe Abschnitt 2.5.1). Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich mit Methotrexat. Für die Endpunkte Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums sowie Kopfschmerz liegt dagegen jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nivolumab im Vergleich mit Methotrexat vor.

Für den Endpunkt Schleimhautentzündung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab gegenüber Methotrexat. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich mit Methotrexat.

Für den Endpunkt Pneumonitis liegen keine Daten für die relevante Teilpopulation vor. Für immunvermittelte UE liegt im Dossier keine geeignete Operationalisierung vor (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Bewertung sind die folgenden Subgruppenmerkmale relevant:

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (Männer, Frauen)
- Region (Nordamerika, Europa, Rest der Welt)
- Krankheitsstadium (III, IV)
- Lokalisation des Primärtumors (Mundhöhle, Pharynx, Larynx, andere)
- vorherige Therapie mit Cetuximab (ja / nein)

Der pU legt in Modul 4 G auch für die von ihm ergänzend dargestellte Methotrexat-Teilpopulation Subgruppenanalysen für die meisten Endpunkte vor, es fehlen jedoch Subgruppenanalysen zu den spezifischen UE. Es bleibt daher unklar, ob in der Teilpopulation Effektmodifikationen für spezifische UE vorliegen. Auch für die Gesamtpopulation fehlen Subgruppenanalysen zu den spezifischen UE.

Nachfolgend werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 15 fasst die Subgruppenergebnisse von Nivolumab im Vergleich zu Methotrexat zusammen.

Tabelle 15: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Methotrexat

Studie	Nivolumab		Methotrexat		Nivolumab vs. Methotrexat	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
CA209-141						
Schwere UE (CTCAE-Grad 3–4)^b						
<i>Region</i>						
<i>Nordamerika</i>	45	1,61 [0,89; 9,99] 29 (64,4)	14	n. e. [0,26; n. b.] 4 (28,6)	2,34 [0,82; 6,70]	0,101
<i>Europa</i>	57	2,79 [1,84; 10,15] 33 (57,9)	24	1,31 [0,49; 2,07] 20 (83,3)	0,40 [0,22; 0,72]	0,002
<i>Rest der Welt</i>	14	4,40 [2,37; 13,40] 10 (71,4)	8	2,50 [0,53; n. b.] 6 (75,0)	0,33 [0,10; 1,11]	0,064
<i>Gesamt</i>					<i>Interaktion^c:</i>	0,010
<i>Region</i>						
Nordamerika	45	1,61 [0,89; 9,99] 29 (64,4)	14	n. e. [0,26; n. b.] 4 (28,6)	2,34 [0,82; 6,70]	0,101
Europa und Rest der Welt	71	k. A.	32	k. A.	0,39 [0,23; 0,66]	p < 0,001 ^d
					<i>Interaktion^e:</i>	0,003
a: unstratifiziertes Cox-Modell und unstratifizierter Log-rank Test						
b: UE bis 100 Tage nach Behandlungsende, ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung						
c: unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal						
d: eigene Berechnung, Metaanalyse mit festem Effekt						
e: eigene Berechnung, Cochran`s Q-Test						
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

Nebenwirkungen

Schwere UE (CTCAE-Grad 3–4)

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad 3–4) zeigt sich in der Studie CA209-141 eine Effektmodifikation (Interaktionstest: $p = 0,010$) durch das Merkmal Region (mit den Subgruppen Nordamerika, Europa, Rest der Welt). In vorliegender Datensituation wurden die Subgruppen mit homogenen Effekten (Europa und Rest der Welt) aufgrund der identischen

Studie mit einem Modell mit festem Effekt aggregiert (siehe Abbildung 7 in Anhang B). Der Interaktionstest zwischen den Subgruppenergebnissen durch das Merkmal Region (Subgruppe Nordamerika, aggregierte Subgruppe aus Europa und Rest der Welt) ergibt einen p-Wert von 0,003.

Für die aggregierte Subgruppe aus Europa und Rest der Welt zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich mit Methotrexat. Für die Region Nordamerika zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Subgruppe Europa und Rest der Welt schließt dabei die für den Versorgungsbereich der vorliegenden Nutzenbewertung maßgebliche Region (Europa) ein, die Subgruppe Nordamerika wird in der Bewertung nicht weiter betrachtet.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [10].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die vorliegende Bewertung sollte für Nivolumab bei Erwachsenen mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs mit einer Progression während oder nach einer vorherigen platinbasierten Therapie erfolgen.

Für die Bewertung liegen nur Daten von Patientinnen und Patienten vor, die gegenüber einer platinbasierten Therapie resistent sind. Dies sind (entsprechend den Einschlusskriterien der Studie) Patientinnen und Patienten mit einer Progression die bereits früh (während oder innerhalb von 6 Monaten) nach einer platinbasierten Therapie aufgetreten ist. Da Methotrexat für diese Patientengruppe in der Regel die einzige verbleibende zugelassene medikamentöse Therapieoption darstellt, wird die Methotrexat-Teilpopulation der relevanten Studie für die Nutzenbewertung herangezogen.

Für diese Patientengruppe ergibt die in Abschnitt 2.4 präsentierte Datenlage für Nivolumab im Vergleich zu Methotrexat folgende Bewertungen:

- einen Hinweis auf einen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben,
- einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad 3–4) in der Region Europa und Rest der Welt (ohne Nordamerika),

- einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden für den Endpunkt Schleimhautentzündung,
- jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden für die Endpunkte Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums und Kopfschmerz.

Bei den Endpunkten Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums und Kopfschmerz lag der Anteil der SUE jeweils unter 50 %. Sie werden daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab vs. Methotrexat

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Nivolumab vs. Methotrexat Mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median: 7,5 vs. 4,4 Monate HR: 0,62 [0,44; 0,89]; p = 0,008 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität $0,85 \leq KI_o < 0,95$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Morbidität		
Symptomatik		
EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35 (Symptomskalen)	keine verwertbaren Daten vorhanden	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten vorhanden	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)	keine verwertbaren Daten vorhanden	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUE	Median: 6,7 vs. 4,7 Monate HR: 0,86 [0,52; 1,42]; p = 0,542	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UE (CTCAE- Grad 3–4) ^c	Median: k. A. vs. k. A. HR: 0,39 [0,23; 0,66]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,75$; Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UE	Ereignisanteil: 12,1 % vs. 17,4 % RR: 0,69 [0,31; 1,54]; p = 0,460	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
spezifische UE		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Ereignisanteil: 46,6 % vs. 21,7 % RR: 2,14 [1,20; 3,83] RR: 0,47 [0,26; 0,83] ^d p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $0,80 \leq KI_o < 0,90$ höherer Schaden, Ausmaß: gering
Schleimhautentzündung	Ereignisanteil: 4,3 % vs. 17,4 % RR: 0,25 [0,09; 0,72]; p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,80$ geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ereignisanteil: 29,3 % vs. 13,0 % RR: 2,25 [1,01; 4,99] RR: 0,44 [0,20; 0,99] ^d p = 0,031	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ höherer / geringerer Schaden nicht belegt ^e

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab vs. Methotrexat (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Nivolumab vs. Methotrexat Mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Kopfschmerz	Ereignisanteil: 10,3 % vs. 0 % RR: n. b. ^f p = 0,025 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Pneumonitis	keine Daten vorhanden	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Immunvermittelte UE	keine verwertbaren Daten vorhanden	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o).</p> <p>c: Ergebnisse für Europa und Rest der Welt (ohne Nordamerika)</p> <p>d: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>e: Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>f: Effektschätzer und Konfidenzintervall nicht sinnvoll interpretierbar</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-H&N35: Quality of Life Questionnaire Head and Neck Cancer 35; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab im Vergleich zu Methotrexat

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben <ul style="list-style-type: none"> ▫ Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich 	–
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere UE (CTCAE-Grad 3–4): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich 	–
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schleimhautentzündung: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich 	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ Kopfschmerz: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar
Für Symptome, die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie einzelne spezifische UE (Pneumonitis und immunvermittelte Nebenwirkungen) liegen keine bzw. keine verwertbaren Ergebnisse vor.	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau ergeben sich überwiegend positive und in geringerem Umfang negative Effekte für Nivolumab im Vergleich mit Methotrexat.

Auf der Seite der positiven Effekte gibt es einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich für die Gesamtrate der schweren UE (CTCAE-Grad 3–4) ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab mit dem Ausmaß erheblich. Nicht schwerwiegende UE treten teilweise seltener (Schleimhautentzündung), teilweise häufiger (Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums sowie Kopfschmerz) auf. Zur Pneumonitis sowie den immunvermittelten Nebenwirkungen insgesamt liegen keine verwertbaren Daten vor.

Auch für Symptome und die gesundheitsbezogene Lebensqualität sind die Daten nicht verwertbar.

In der Gesamtschau stellen weder die negativen Effekte bei nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen noch die fehlenden Informationen zur Pneumonitis, zu immunvermittelten UE sowie zu Symptomen und zur Lebensqualität die positiven Effekte

von Nivolumab insbesondere bei dem Endpunkt Gesamtüberleben und bei den schweren UE (CTCAE-Grad 3–4) gänzlich infrage.

Zusammenfassend ergibt sich für Erwachsene mit einer Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer platinbasierten Therapie ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Methotrexat.

Für Erwachsene mit einer Progression nach mehr als 6 Monaten nach einer platinbasierten Therapie liegen keine Daten vor, für diese Patientengruppe ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs mit einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie	Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes (Chemotherapie, Strahlentherapie und / oder Operation; bei medikamentöser Therapie unter Beachtung der jeweiligen Zulassung)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patienten mit einer Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer platinbasierten Therapie^b: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ▪ Patienten mit einer Progression mehr als 6 Monate nach einer platinbasierten Therapie: Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Für diese Patientengruppe stellt Methotrexat in der Regel die einzige verbleibende zugelassene medikamentöse Therapieoption dar. In der relevanten Teilpopulation der Studie CA209-141 wurde Nivolumab im Vergleich zu Methotrexat untersucht. In der Studie wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2, übertragen werden können. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Leistungsstatus; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht für Patienten mit einer Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer platinbasierten Therapie der Einschätzung des pU. Jedoch leitet der pU diesen Zusatznutzen auf Basis der Gesamtpopulation ab. Für die Patientengruppe mit einer Progression mehr als 6 Monate nach einer platinbasierten Therapie trifft der pU keine separate Aussage zum Zusatznutzen.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

CA209-141

Bristol-Myers Squibb. 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): study CA209141; final clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.

Bristol-Myers Squibb. 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): study CA209141; addendum 01 to the final clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.

Bristol-Myers Squibb. 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 (SCCH) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 14.06.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003622-86.

Bristol-Myers Squibb. Trial of nivolumab vs therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic head and neck carcinoma (checkmate 141): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.01.2017 [Zugriff: 14.06.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02105636>.

Bristol-Myers Squibb. Trial of nivolumab vs therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic head and neck carcinoma (checkmate 141): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.01.2017 [Zugriff: 14.06.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02105636>.

Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2016; 375(19): 1856-1867.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

Der pU benennt für Nivolumab als Monotherapie zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs bei Erwachsenen mit einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie folgende zweckmäßige Vergleichstherapie: patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes (Chemotherapie, Strahlentherapie und / oder Operation; bei medikamentöser Therapie unter Beachtung der jeweiligen Zulassung).

Damit wiederholt der pU zunächst wortwörtlich die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA. Der pU beschreibt jedoch im Weiteren, dass laut Leitlinien und Versorgungsrealität die Therapieoptionen Cetuximab, Docetaxel und Methotrexat (jeweils als Monotherapie) die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes bestmöglich repräsentieren. Nicht zugelassene Therapieoptionen können laut pU unter Angabe von Gründen ein Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sein. Weitere Wirkstoffe beziehungsweise Behandlungsoptionen (Strahlentherapie und / oder Operation) seien im Anwendungsgebiet zwar zugelassen, sind aber gemäß Argumentation des pU im deutschen Versorgungsalltag nur von geringer Bedeutung.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird für die von G-BA genannte zweckmäßige Vergleichstherapie durchgeführt. Dabei wird in den Studien die Umsetzung der Therapie nach Maßgabe des Arztes und deren Eignung für die Patientinnen und Patienten überprüft. Die vom G-BA definierte Einschränkung für medikamentöse Therapien („unter Beachtung der jeweiligen Zulassung“) wird in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt.

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

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Die Fragestellung des pU ist es, das Ausmaß des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von einer Behandlung mit Nivolumab (als Monotherapie) im Vergleich zur gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs mit einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie zu bewerten. Die Bewertung soll anhand patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis von RCT erfolgen.

Der Fragestellung und den Ein- und Ausschlusskriterien des pU wird mit Einschränkungen hinsichtlich der Vergleichstherapie und Endpunkte gefolgt. Eine Kommentierung der Vergleichstherapie ist bereits in Abschnitt 2.7.1 enthalten.

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

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

Verzerrungsaspekte

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 G (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCT. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Diese Methodik ist sachgerecht.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Methodik des pU zur Darstellung von Studiendesign und zu Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befindet sich in Modul 4 G (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, relevante Studien gemäß den Anforderungen des Consolidated-Standards-of-Reporting-Trials (CONSORT)-Statements (inklusive Patientenflussdiagramm) darzustellen. Das Vorgehen ist sachgerecht.

Patientencharakteristika

Der pU gibt an, die Patientenpopulation in der eingeschlossenen Studie CA209-141 gemäß folgender Kriterien zu charakterisieren: Alter, Geschlecht, Ethnie, Region, ECOG-Leistungsstatus, vorherige Therapie mit Cetuximab, vorgesehene Therapie nach Wahl des Arztes, Krankheitsstadium, Humane Papillomviren-16-Status, Raucher, vorheriger chirurgischer Eingriff, vorherige Radiotherapie, Lokalisation des Primärtumors, Anzahl vorheriger systemischer Therapien, Anzahl vorheriger Chemotherapien im metastasierten Stadium, Ansprechen auf zuletzt erhaltene Therapie, Dauer von der Diagnose bis zur Randomisierung, Programmed Death Ligand-1 (PD-L1)-Status.

Diese Kriterien sind für eine adäquate Charakterisierung der Patientenpopulation weitgehend ausreichend. Die Patientencharakteristika werden um wenige Angaben (Behandlungsrahmen der vorherigen systemischen Therapien, sowie Angaben zu Patientinnen und Patienten mit Therapie- und Studienabbruch) ergänzt. Einige dagegen werden nicht dargestellt.

Endpunkte

Als patientenrelevante Endpunkte nennt der pU das Gesamtüberleben, die Endpunkte aus der Kategorie Morbidität (krankheitsbedingte Symptome und Gesundheitszustand), gesundheitsbezogene und generische Lebensqualität und Verträglichkeit (jegliches UE, UE Grad 3–4, SUE und Therapieabbruch wegen UE). Die Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und ist in Abschnitt 2.7.2.4.3 dargestellt.

Statistische Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 G (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Metaanalysen

Da im Dossier nur eine relevante Studie identifiziert wurde, wurde vom pU auf die Beschreibung einer Methodik von Metaanalysen verzichtet.

Sensitivitätsanalysen

Das Dossier enthält in Modul 4 G (in Abschnitt 4.2.5.4) Angaben zu der für Sensitivitätsanalysen eingesetzten Methodik und dazu, für welche Faktoren Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse durchgeführt wurden. Die Methodik und die Auswahl der Faktoren sind mit Ausnahme folgender Punkte nachvollziehbar:

Für den Endpunkt Gesamtüberleben gibt der pU an, sowohl für die Gesamt- als auch für die Methotrexat-Teilpopulation, als Hauptanalyse ein nach vorheriger Therapie mit Cetuximab (laut interaktivem Sprachdialogsystem) stratifiziertes Cox-Modell verwendet zu haben. Da jedoch für die Methotrexat-Teilpopulation keine separate Stratifizierung nach vorheriger Cetuximabtherapie bei Randomisierung stattgefunden hat, wird im Ergebnisteil des Dossiers für diese Teilpopulation ein unstratifiziertes Cox-Modell als Hauptanalyse berichtet.

Für den Endpunkt Gesamtmortalität gibt der pU in Abschnitt 4.2.5.4 zusätzlich an, die Analyse des progressionsfreien Überlebens, der objektiven Ansprechrate und Dauer des Ansprechens als Zusatzanalysen darzustellen. Diese Analysen werden in Abschnitt 2.7.2.4.3 kommentiert.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Modul 4 G (in Abschnitt 4.2.5.5) Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, das heißt zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Diese ist für die Ereigniszeitanalysen hinreichend genau beschrieben.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden nur Effektmodifikationen mit einem Interaktions-p-Wert von kleiner 0,05 berücksichtigt. Subgruppen mit homogenen Effekten werden in diesem Fall aufgrund der identischen Studie mit einem Modell mit festem Effekt aggregiert.

Die vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren werden in Abschnitt 2.7.2.4.3 kommentiert.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

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

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

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

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

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

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

Der pU hat im ICTRP Search Portal die Advanced Search verwendet, die häufig keine ausreichende Sensitivität aufweist [11,12].

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist aufgrund der beschriebenen Mängel bei der Suche in Studienregistern nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Es wurden keine zusätzlich relevanten Studien zu Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

2.7.2.3.2 Studienpool

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

Der pU schließt eine direkt vergleichende Studie (CA209-141) für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs mit einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie bei Erwachsenen ein. Diese Studie ist für die vorliegende Nutzenbewertung relevant, jedoch enthält sie nur zu Daten zu Patientinnen und Patienten, die gegenüber einer platinbasierten Therapie resistent sind. Außerdem wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten herangezogen, für die vor Randomisierung vom Prüfarzt eine Behandlung mit Methotrexat festgelegt wurde (siehe Abschnitt 2.3.2). Der pU nimmt dagegen seine Bewertung vorrangig auf Basis der Gesamtpopulation der Studie vor, die Methotrexat-Teilpopulation stellt er ergänzend dar.

Das Anwendungsgebiet von Nivolumab gemäß Zulassung umfasst auch Patientinnen und Patienten, die erneut mit einer platinbasierten Therapie behandelt werden können. Dies sind Patientinnen und Patienten mit einer erst später aufgetretenen Progression (Progression nach 6 Monaten im Anschluss an eine platinbasierte Therapie). Für diese Patientengruppe liegen im Dossier keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studie befinden sich in Modul 4 G (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers. Die Angaben zum Studiendesign und zur Patientenpopulation der Studie CA209-141, die der pU sowohl für die Gesamt- als auch für die Methotrexat-Teilpopulation der Studie macht, sind weitgehend ausreichend. Die Patientencharakteristika werden um wenige Informationen

(Behandlungsrahmen der vorherigen systemischen Therapien sowie Angaben zu Patientinnen und Patienten mit Therapie- und Studienabbruch) ergänzt.

In der Studie CA209-141 konnten die Ärzte als Vergleichstherapie (Therapie nach Wahl des Arztes) zwischen 3 medikamentösen Therapien wählen (Cetuximab, Methotrexat und Docetaxel, jeweils als Monotherapie). Aufgrund der gewählten Einschlusskriterien sollten in der Studie Patientinnen und Patienten untersucht werden, die gegenüber einer platinbasierten Therapie resistent sind. Aus der Studie CA209-141 ist nur die Methotrexat-Teilpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung relevant (siehe Abschnitt 2.3.2). Die Ergebnisse der Gesamtpopulation werden ergänzend im Anhang C dargestellt. Der pU basiert seine Bewertung dagegen auf der Gesamtpopulation der Studie. Die relevante Teilpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung wird vom pU im Modul 4 G ergänzend dargestellt.

Die Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA umfasst zusätzlich zu der medikamentösen Therapie auch eine Option der Strahlentherapie und / oder Operation. Eine Operation kann nach individueller Entscheidung bei Patientinnen und Patienten mit resektablen lokoregionalen Rezidiven durchgeführt werden, eine Zweitbestrahlung – für lokoregionale Rezidive, die nicht resektabel sind. Auf Basis der Studienunterlagen lässt sich nicht schließen, wie viele Patientinnen und Patienten mit lokoregionalem Rezidiv an der Studie teilgenommen haben und ob für sie eine (alleinige) palliative Therapie mit nicht medikamentösen Verfahren eine geeignetere Therapieoption darstellen würde.

In der Studie CA209-141 waren zusätzlich zu den drei medikamentösen Therapieoptionen eine Operation oder Strahlentherapie als rein palliative Maßnahmen erlaubt. Der Einsatz dieser nicht medikamentösen Therapieoptionen war unter bestimmten Voraussetzungen möglich (siehe Tabelle 7). Eine Komplett-Resektion (das heißt die Resektion wurde nicht nur auf Nichtzielläsionen beschränkt) war zusätzlich ab Woche 21 möglich, nur bei Patientinnen und Patienten mit radiologisch bestätigtem Ansprechen sollte abgewartet werden bis sich keine Tumorverkleinerung mehr zeigte. Eine palliative Strahlentherapie durfte bei Nichtzielläsionen oder Läsionen des zentralen Nervensystems durchgeführt werden.

Aus Sicht des pU haben nicht medikamentöse Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet eine geringe Bedeutung. Dies werde dadurch deutlich, dass niemand in der Studie CA209-141 eine Operation oder Strahlentherapie als (erlaubte) Begleitmedikation erhielt. Diese Zahlen lassen sich allerdings nicht überprüfen, da im Dossier keine differenzierten Angaben zu Begleit- und Folgebehandlung vorliegen. Diesen nicht differenzierten Angaben zufolge beträgt der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Strahlentherapie 15,1 % im Nivolumab-Arm und 7,7 % im Methotrexat-Arm. Chirurgische Eingriffe wurden bei 2,5 % der Patientinnen und Patienten im Nivolumab-Arm und 3,8 % der Patientinnen und Patienten im Methotrexat-Arm durchgeführt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU lassen sich die Ergebnisse der Studie CA209-141 aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs und der Konsistenz der Ergebnisse der Methotrexat-Teilpopulation im Vergleich mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

Der Einschätzung des pU, dass Ergebnisse der Methotrexat-Teilpopulation und der Gesamtpopulation konsistent sind, wird insbesondere mit Blick auf das Nebenwirkungsprofil nicht gefolgt.

Die Unterschiede werden zum einen bei der Betrachtung der Ergebnisse zum Endpunkt schwere UE sichtbar. So zeigt sich in der Gesamtpopulation der Studie ein positiver Effekt zugunsten von Nivolumab, dieser ist zwischen den teilnehmenden Regionen auch konsistent. Der Effekt in der Teilpopulation der Studie ist dagegen nicht konsistent zwischen verschiedenen Regionen. Der geringere Schaden von Nivolumab in der Methotrexat-Teilpopulation zeigt sich lediglich in der Region Europa und Rest der Welt, nicht aber in Nordamerika (siehe Tabelle 14 für die Teilpopulation vs. Tabelle 24 für die Gesamtpopulation).

Zum anderen wird aus den Tabellen mit häufigen UE sichtbar, dass in die übergeordneten UE für den Methotrexat-Arm (Anhang E) im Vergleich zum Arm „Therapie nach Wahl des Arztes“ bestehend aus 3 Therapieoptionen (Anhang F) zum Teile unterschiedliche UE eingehen, während sie für den Nivolumab-Arm weitgehend konsistent sind. Daraus resultiert auch die Auswahl unterschiedlicher spezifischer UE für die beiden Populationen.

Aber auch in den Ergebnissen zu dem Endpunkt Gesamtüberleben werden Unterschiede zwischen den Populationen deutlich. Der pU leitet auf Basis der Gesamtpopulation für den Endpunkt Gesamtüberleben ebenfalls einen Zusatznutzen von Nivolumab ab, er berücksichtigt jedoch in seiner Bewertung keine Effektmodifikationen. Eine Effektmodifikation zeigt sich in der Gesamtpopulation dabei beim Merkmal „Vorherige Therapie mit Cetuximab“. Patientinnen und Patienten, die bereits mit Cetuximab vorbehandelt wurden, profitieren demnach nicht von einer Behandlung mit Nivolumab (Hazard Ratio [HR] 0,865 [0,632; 1,184], $p = 0,363$), während sich in der Gruppe ohne Cetuximab-Vorbehandlung ein Vorteil für Nivolumab zeigt (HR 0,500 [0,339; 0,736], $p < 0,001$). Diese Effektmodifikation zeigt sich dagegen nicht in der relevanten Methotrexat-Teilpopulation.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 G (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 G (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformation zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befindet sich in Modul 4 G (Anhang 4-E).

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Gesamtpopulation und die Methotrexat-Teilpopulation für alle Endpunkte gemeinsam. Dies ist nicht adäquat, weil für diese Populationen grundsätzlich verschiedene Ursachen für ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegen können. Im Folgenden wird das Verzerrungspotenzial für die Nutzenbewertung relevante Methotrexat-Teilpopulation kommentiert.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene, sowie für den Endpunkt Gesamtüberleben ist vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung des Verzerrungspotenzials als niedrig wird gefolgt.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und QLQ-H&N35), zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) sowie zur gesundheitsbezogener Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) wird abweichend vom pU nicht bewertet, da die Daten zu diesen Endpunkten nicht verwertbar sind. Dies liegt daran, dass der Anteil an Patientinnen und Patienten, die nicht in den Auswertungen berücksichtigt wurden, weit oberhalb von 30 % lag. Bereits zum 1. Auswertungszeitpunkt (Woche 9) lag der Anteil an mutmaßlich noch lebenden Patientinnen und Patienten mit ausgefüllten Fragebögen zu Baseline und diesem Zeitpunkt bei weit unter 70 %. Für die Endpunkte schwere UE (CTCAE Grad 3–4) und SUE bewertet der pU das Verzerrungspotenzial als niedrig, für den Endpunkt Abbruch wegen UE aufgrund einer möglichen subjektiven Beeinflussung durch das offene Studiendesign als hoch. Abweichend vom pU wird das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte zu den Nebenwirkungen in der Nutzenbewertung als hoch eingestuft, welches im Folgenden genauer erläutert wird.

Bei der Bewertung für alle Endpunkte zu den Nebenwirkungen berücksichtigt der pU unter dem Aspekt „Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips“ nicht, dass in die Auswertungen für diese Endpunkte der Anteil von Patientinnen und Patienten, die gar nicht in die Auswertung eingegangen sind, zwischen den Behandlungsgruppen relevant verschieden (> 5 Prozentpunkte) ist. Dies führt bei allen Endpunkten zu Nebenwirkungen zu einem hohen Verzerrungspotenzial. Darüber hinaus bricht ein sehr hoher Anteil an Patienten, maßgeblich aufgrund der Krankheitsprogression, die Behandlung und dadurch nach einer Nachbeobachtungszeit von ca. 100 Tagen auch die Beobachtung ab. Hierdurch liegen für die Endpunkte schwere UE (CTCAE Grad 3–4) und SUE für einen hohen Anteil an Patientinnen und Patienten unvollständige Beobachtungen vor. Auch die mittleren Behandlungszeiten (und damit Beobachtungszeiten) unterscheiden sich zwischen den Behandlungsarmen. Das mittlere Verhältnis der Behandlungszeit des Methotrexat-Arms gegenüber der des Nivolumab-Arms liegt bei 52 %. Somit führt nicht nur das offene Studiendesign, sondern auch die unterschiedlichen Anteile zwischen den Behandlungsgruppen von nicht berücksichtigten Patientinnen und Patienten sowie die unterschiedlichen mittleren Behandlungszeiten (und damit Beobachtungszeiten) zu einer potenziellen Verzerrung des Effektschätzers.

Über die vom pU dargestellten Endpunkte hinaus werden zusätzlich Endpunkte zu spezifischen UE (Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums; Schleimhautentzündung; Kopfschmerz; Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes)

in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte wird nachträglich bewertet. Aufgrund des unterschiedlichen Anteils von Patientinnen und Patienten zwischen den Behandlungsgruppen, die gar nicht in die Auswertung eingegangen sind (> 5 Prozentpunkte), sowie der unverblindeten Erhebung und dem großen Unterschied in der mittleren Behandlungsdauer (und damit Beobachtungsdauer) zwischen den Behandlungsarmen wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Das Verzerrungspotenzial für die ebenfalls relevanten Endpunkte Pneumonitis und immunvermittelte Nebenwirkungen wird nicht bewertet, weil für diese Endpunkte keine Daten beziehungsweise keine geeignete Operationalisierung vorliegt (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 G (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Die vom pU in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte wurden bezüglich ihrer Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität geprüft. Die Ergebnisse der Prüfungen werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird auch angegeben, ob der jeweilige Endpunkt in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wird.

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist patientenrelevant. In der Studie CA209-141 war er definiert als Zeitraum zwischen Randomisierung und Tod aufgrund jeglicher Ursache.

Der pU stellt darüber hinaus als "Zusätzliche Analysen zur umfassenden Darstellung der Mortalität" Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben, zur objektiven Ansprechrate und zur Dauer des Ansprechens dar. Er begründet dies in Abschnitt 4.2.5.4 des Modul 4 G mit dem Stellenwert der Endpunkte bei der Zulassung [13]. Der pU legt keine Surrogatvalidierung für diese Endpunkte vor.

Der Endpunkt progressionsfreies Überleben war in der Studie operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod aus jeglichen Gründen ohne vorherige Progression. Die Feststellung der Krankheitsprogression erfolgte dabei auf Basis radiologischer Befunde gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1. Diese Diskussion um die Eignung des progressionsfreien Überlebens bei der europäischen Zulassungsagentur EMA erfolgt stets im Zusammenhang mit den Anforderungen an die Zulassung (Nachweis klinischer Wirksamkeit und Unbedenklichkeit). Dies bedingt nicht, dass der Endpunkt progressionsfreies Überleben zur Beschreibung eines patientenrelevanten Therapieeffekts eines Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen werden kann.

Wie das progressionsfreie Überleben wurde die objektive Ansprechrate und Dauer des Ansprechens anhand bildgebender Verfahren gemäß dem Algorithmus von RECIST in der Version 1.1 bestimmt. Zur fehlenden Patientenrelevanz dieser Endpunkte gilt die zum progressionsfreien Überleben aufgeführte Argumentation.

Morbidität

- Symptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30; EORTC QLQ- H&N35): eingeschlossen, es liegen jedoch keine verwertbaren Daten vor

Die Krankheitssymptomatik wurde in der Studie mittels der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des Fragebogens EORTC QLQ-H&N35, der spezifisch für Kopf-Hals-Tumore entwickelt wurde, erhoben.

Der EORTC QLQ-C30 erhebt sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch generelle Symptome von Krebspatienten. Das Instrument besteht aus einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus und zur Lebensqualität (Funktionsskalen) sowie Symptomskalen beziehungsweise Symptomen, die mit einzelnen Items erhoben werden. Die Symptome umfassen Dyspnoe, Fatigue, Schlaflosigkeit, Schmerzen, Appetitverlust, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen sowie Obstipation (für die Funktionsskalen siehe unten zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität). Die einzelnen Items werden auf einer Skala von 1 bis 4 (für die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus: 1 bis 7) bewertet und zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte auf einer Skala bedeuten bei den Lebensqualitätsskalen eine höhere Lebensqualität, bei den Funktionsskalen eine bessere Funktion und bei den Symptomskalen eine Verschlechterung der Symptome. Die einzelnen Komponenten des Fragebogens werden separat ausgewertet. Der pU ordnet die Symptomskalen des Instruments der Morbidität zu, die Funktionsskalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Zusätzlich wurde der EORTC QLQ-H&N35 zur Erhebung spezifischer Symptomatik bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren in der Studie angewendet. Das Instrument bildet Schmerzen, Schluckbeschwerden, Geruchs-/Geschmacksstörungen, Sprachstörungen, Essen in Gesellschaft, Sozialkontakte, Sexualverhalten als Multi-Items ab. Die Symptome und Items Zahnprobleme, Probleme beim Mundöffnen, Mundtrockenheit, klebriger Speichel, Husten, Krankheitsgefühl, Schmerzmitteleinnahme, Nahrungsergänzungsmittelleinnahme, Ernährungssondeneinsatz, Gewichtsverlust und Gewichtszunahme bildet es als Einzel-Items ab. Der pU ordnet dieses Instrument der Morbidität zu. Die Validität des EORTC QLQ-H&N35 wurde nicht geprüft, da keine verwertbaren Daten vorlagen (siehe unten).

Für beide Fragebögen legt der pU Auswertungen zur Zeit bis zur Verschlechterung (definiert über eine MID von ≥ 10) vor. In diese gingen Patientinnen und Patienten ein, die den Fragebogen zu Studienbeginn und mindestens einem Auswertungszeitpunkt ausgefüllt haben.

Aufgrund des sehr hohen Anteils von in den Auswertungen unberücksichtigt gebliebenen Patientinnen und Patienten (> 30 %) sind diese Daten nicht verwertbar.

In den Studienunterlagen finden sich zudem Analysen zur Veränderungen der Werte im Studienverlauf. Diese Analysen sind ebenfalls nicht verwertbar, da die Rücklaufquote der Fragebögen bereits zum 1. Auswertungszeitpunkt nach Randomisierung, bezogen auf die mutmaßlich noch lebenden Patientinnen und Patienten, weit unter 70 % lag.

- Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D): eingeschlossen, es liegen jedoch keine verwertbaren Daten vor

Der Gesundheitszustand Krankheitssymptomatik wurde in der Studie über die EQ-5D VAS erhoben. Diese Erhebung erfolgt anhand einer Skala von 0 bis 100, auf welcher der Patient die Frage zu seinem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung beantwortet. Dabei stehen 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand.

Der pU legt Auswertungen zur Zeit bis zur Verschlechterung (definiert über eine MID von 7 und 10) vor. In beide Auswertungen gingen Patientinnen und Patienten ein, die den Fragebogen zu Studienbeginn und mindestens einem Auswertungszeitpunkt ausgefüllt haben. Aufgrund des hohen Anteils von in den Auswertungen unberücksichtigt gebliebenen Patientinnen und Patienten (> 30 %) sind diese Daten nicht verwertbar.

Wie auch für die Endpunkte zu Symptomatik liegen zudem für die VAS des EQ-5D Analysen zur Veränderungen der Werte im Studienverlauf vor. Für diesen Endpunkt besteht die gleiche Problematik wie für die Endpunkte zu Symptomatik, sodass auch diese Analysen nicht verwertbar sind.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen): eingeschlossen, es liegen jedoch keine verwertbaren Daten vor

Wie bereits zum Endpunkt Symptomatik beschrieben, erhebt das Instrument EORTC QLQ-C30 auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität: eine Skala zum globalen Gesundheitsstatus und 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion).

Der pU legt Auswertungen zur Zeit bis zur Verschlechterung (definiert über eine MID von ≥ 10) vor. In diese gingen Patientinnen und Patienten ein, die den Fragebogen zu Studienbeginn und mindestens einem Auswertungszeitpunkt ausgefüllt haben. Aufgrund des hohen Anteils von in den Auswertungen unberücksichtigt gebliebenen Patientinnen und Patienten (> 30 %) sind diese Daten ebenfalls nicht verwertbar.

Wie auch für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 liegen in den Studienunterlagen zusätzlich Analysen zur Veränderungen der Werte im Studienverlauf vor. Hier besteht jedoch die gleiche Problematik wie für die Endpunkte zu Symptomatik, sodass auch diese Analysen nicht verwertbar sind.

- Erhebung der Lebensqualität mittels EQ-5D: nicht eingeschlossen

Neben der unter Morbidität aufgeführten VAS enthält der EQ-5D auch 5 Fragen zu unterschiedlichen Domänen des aktuellen Gesundheitszustands, aus denen der EQ-5D-Indexwert ermittelt wird. Diese ordnet der pU der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zu. Der Indexwert wurde auf Basis eines Tarifs ermittelt, der nicht spezifisch bei Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs erhoben wurde. Die Erhebung der Lebensqualität mittels EQ-5D wird somit nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Nebenwirkungen

Der pU präsentiert für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad 3–4) und den Endpunkt Abbruch wegen UE Überlebenszeitanalysen. Diesem Vorgehen wird teilweise gefolgt: Für Abbruch wegen UE werden in der vorliegenden Bewertung Ereignishäufigkeiten als adäquat betrachtet, für SUE und schwere UE (CTCAE-Grad 3–4) Überlebenszeitanalysen.

Der pU legt in Modul 4 G für die oben genannten Endpunkte Auswertungen mit und ohne Progress der Grunderkrankung. Die Analyse mit Progress der Grunderfassung umfasst den Beobachtungszeitpunkt 30 Tage, die Analyse ohne Progress beruht für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE Grad 3–4) auf 100-Tage-Nachbeobachtung und für den Abbruch wegen UE auf 30-Tage Nachbeobachtung.

Für die Analyse ohne Progress der Grunderkrankung beschreibt der pU, welche PT der Systemorganklasse (SOC) „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)“ in dieser Analyse nicht berücksichtigt wurden. Zwar ist die Nichtberücksichtigung einzelner PT (beispielsweise krebsbedingte Schmerzen oder Tumorschmerz) in dieser Auswertung nicht nachvollziehbar, der Einfluss dieser PT auf die Ergebnisse wird jedoch wegen geringer Patientenzahlen als nicht fazitrelevant eingeschätzt.

Für die Nutzenbewertung wird somit die Auswertung ohne Progress der Grunderkrankung herangezogen (100-Tage-Nachbeobachtung für schwere UE CTCAE Grad 3–4 und SUE; 30 Tage-Nachbeobachtung für Abbruch wegen UE).

Um einschätzen zu können, welchen Einfluss die Progression der Grunderkrankung auf die Ergebnisse zu schweren UE (CTCAE Grad 3–4) und SUE hat, wäre die Darstellung der Analysen mit Erfassung der Progression für die 100-Tage-Nachbeobachtung wünschenswert. Dieser Beobachtungszeitraum war in der Studie ebenfalls geplant. Der pU legt im Dossier dagegen die Auswertung inklusive Progress für 30-Tage-Nachbeobachtung vor. Gründe für die Beschränkung der Auswertung inklusive Progress auf diesen kürzeren Nachbeobachtungszeitraum fehlen. Diese Auswertung wird ergänzend im Anhang D dargestellt.

Im Abgleich der vorliegenden Ergebnisse mit und ohne Progression, der aufgrund unterschiedlicher Beobachtungszeiträume nur bedingt möglich ist, sind insbesondere das Ergebnis für den Endpunkt schwere UE auffällig, bei dem in beiden Armen bei der

Auswertung inklusive Progress (Nachbeobachtung 30 Tage) weniger Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis beobachtet werden als in der Auswertung ohne Progress (aber mit längerem Nachbeobachtungszeitraum 100 Tage).

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- SUE: eingeschlossen
- Abbruch wegen UE: eingeschlossen
- schwere UE (CTCAE-Grad 3–4): eingeschlossen

Der pU präsentiert für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad 3–4) und den Endpunkt Abbruch wegen UE Überlebenszeitanalysen. Diesem Vorgehen wird teilweise gefolgt, für Abbruch wegen UE werden in der vorliegenden Bewertung Ereignishäufigkeiten als adäquat betrachtet.

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad 3–4) berücksichtigt der pU jeweils das schwerste Ereignis eines Patienten. Einzige Ausnahme bilden die Patienten, die als höchsten Schweregrad ein UE mit Grad 5 erlitten hatten. Lag für dieses UE zuvor ein Schweregrad 3 oder 4 vor, so wurde dieser Patient als Patient mit einem UE mit Grad 3 oder 4 berücksichtigt. Diesem Vorgehen des pU wird gefolgt.

- Arzneimittelnebenwirkungen als Zusatzanalysen des pU: nicht eingeschlossen

Der pU hat als Zusatzanalyse Ergebnisse für unterschiedliche arzneimittelbedingte UE vorgelegt, die er als Arzneimittelnebenwirkungen bezeichnet. Diese zusätzlichen Analysen wurden nicht betrachtet, da die Einstufung als arzneimittelbedingt als nicht ausreichend valide und nicht überprüfbar angesehen wird.

- Spezifische UE

Der pU legt in Modul 4 G in Anhang 4-G als Zusatzanalysen Inzidenzen für häufige UE (mit $\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm), SUE ($\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm) und Therapieabbrüche wegen UE ($\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm) auf Ebene der PT vor. Die Ergebnisse zu den häufigen schweren UE (CTCAE-Grad 3–4) legt der pU in Modul 4 G gemeinsam mit UE jeglicher Grade mit dem gleichen Trennwert ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) vor. Der Beobachtungszeitraum für alle Ereignisse umfasst 30 Tage nach Therapieende. Für die spezifischen UE liegen zwar keine Überlebenszeitanalysen vor, in der vorliegenden Datensituation können jedoch die vom pU vorgelegten Inzidenzen betrachtet werden. Der Effektschätzer relatives Risiko (RR) wird bei den ausgewählten spezifischen UE selbst berechnet.

In der Studie wurden jedoch die UE 100 Tage nach dem Ende der randomisierten Behandlungsphase zusätzlich erfasst. Diese Daten wären aufgrund der längeren Beobachtungszeit (und aus Konsistenzgründen zur Darstellung der übergeordneten UE) zu bevorzugen. Die Ereignisraten der UE, die nicht auf den Progress der Grunderkrankung zurückzuführen sind, unterscheiden sich zwischen den beiden Erhebungszeitpunkten (bezogen auf die Gesamtpopulation) jedoch nur unwesentlich. Spezifische UE werden daher basierend auf der 30-Tage-Nachbeobachtung zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt.

Auf Basis dieser Methodik werden folgende spezifische UE ausgewählt:

- SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UE)
- PT Schleimhautentzündung (UE)
- SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UE)
- PT Kopfschmerz (UE)

In Anhang der vorliegenden Nutzenbewertung werden (siehe Anhang E) ergänzend alle UE dargestellt, die mit einer Häufigkeit von $\geq 10\%$ in mindestens einem der beiden Studienarme auftraten, alle SUE und Therapieabbrüche wegen UE mit einer Häufigkeit von $\geq 1\%$ und schwere UE (CTCAE-Grad 3–4) mit einer Häufigkeit von $\geq 3\%$.

Zum anderen können auch spezifische UE ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik werden folgende spezifische UE ausgewählt:

- Pneumonitis
- immunvermittelte UE

Immunvermittelte Nebenwirkungen wurden in der Studie CA209-141 auf Basis selektiert ausgewählter unerwünschter Ereignisse und Gabe immunmodulierender Medikamente erhoben. Diese Operationalisierung stellt keine messsichere Operationalisierung für immunvermittelte Nebenwirkungen dar und wird nicht berücksichtigt. Eine valide Operationalisierung für immunvermittelte UE fehlt daher.

Für die Gesamtpopulation wurden auf Basis der Angaben in Modul 5 ebenfalls spezifische UE ausgewählt, diese Ergebnisse werden im Anhang C in Tabelle 24 ergänzend dargestellt. In Modul 4 G präsentiert der pU für die Gesamtpopulation die Inzidenzen auf SOC- und PT-Ebenen ebenfalls nur als Zusatzanalysen, zieht diese jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Es liegen weder für die Gesamtpopulation noch für die Methotrexat-Teilpopulation Überlebenszeitanalysen und Subgruppenanalysen für die ausgewählten spezifischen UE Endpunkte vor.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU stellt die Ergebnisse zu Subgruppenanalysen einschließlich der Interaktionsterme für die von ihm betrachtete Gesamtpopulation der Studie in Modul 4 G, Abschnitt 4.3.1.3.2, umfassend dar. Es liegen zudem Subgruppenanalysen für die relevante Methotrexat-Teilpopulation vor, ausgenommen spezifische UE.

Für den primären Endpunkt der Studie liegen a priori definierte Subgruppenmerkmale vor, ebenso sind einige Merkmale für die Endpunkte zu Nebenwirkungen a priori definiert.

Es werden die folgenden Merkmale berücksichtigt:

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (Männer, Frauen)
- Region (Nordamerika, Europa, Rest der Welt)
- Krankheitsstadium (III, IV)
- Lokalisation des Primärtumors (Mundhöhle, Pharynx, Larynx, andere)
- Vorherige Therapie mit Cetuximab (ja/nein)

Alle Merkmale waren in der Gesamtpopulation für den Endpunkt Gesamtüberleben und / oder für die Nebenwirkungen prädefiniert. Für die Krankheitschwere wurde das Merkmal Krankheitsstadium (III, IV) ausgewählt, aufgrund des heterogenen Krankheitsbilds zusätzlich die Lokalisation des Primärtumors (Mundhöhle, Pharynx, Larynx, andere). Das Merkmal Vorherige Therapie mit Cetuximab (ja/nein) stellt den einzigen Stratifizierungsfaktor der Studie dar. Das Merkmal Programmed Death Ligand-1 (PD-L1)-Status wurde wegen seiner unklaren Bedeutung in der vorliegenden Indikation nicht betrachtet, hier zeigte sich aber weder in der Gesamtpopulation noch in der relevanten Teilpopulation bei den vom pU in präsentierten Grenzwerte eine Effektmodifikation.

Für eine Beurteilung von möglichen Subgruppeneffekten in der Teilpopulation sind auch für spezifische UE Subgruppenanalysen für alle oben aufgeführten Merkmale notwendig.

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

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

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

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

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

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

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise auf die von ihm für die Nutzenbewertung herangezogene Gesamtpopulation der Studie CA209-141. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Gesamtpopulation auf den deutschen Versorgungskontext sei durch die Zusammensetzung der Studienpopulation (über 80 % der Studienpopulation kam aus Deutschland oder westlichen Industrieländern) und die Konsistenz der Ergebnisse für die Methotrexat-Teilpopulation im Vergleich zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation bestätigt.

Der pU verweist auf die Evidenzstufe 1b der Studie CA209-141, auf das aus seiner Sicht niedrige Verzerrungspotenzial auf Studienebene und die Validität und Patientenrelevanz der von ihm betrachteten Endpunkte. Für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie für die Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grad 3–4) und SUE sei eine hohe Ergebnissicherheit anzunehmen. Zudem verweist der pU darauf, dass es sich bei der Studie um eine Phase III Zulassungsstudie handelt. Zusammenfassend bewertet der pU die Aussagekraft der Ergebnisse der Studie CA209-041 als hoch.

Entgegen der Einschätzung des pU ist die Aussagekraft der Studie auf Basis der vorliegenden Daten für die relevante Methotrexat-Teilpopulation in einigen Punkten eingeschränkt (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2 zum Verzerrungspotenzial). Zudem fehlen die Auswertungen zu Pneumonitis, immunvermittelten Nebenwirkungen und Subgruppenanalysen zu spezifischen UE. Verwertbare Daten für Morbidität und Lebensqualität liegen ebenfalls nicht vor (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

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

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

Der pU leitet auf Basis der Gesamtpopulation der Studie CA209-141 bei Erwachsenen mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs und einer Progression während oder nach

einer vorherigen platinbasierten Therapie einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab ab. Der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen besteht laut pU für alle untersuchten Patientensubgruppen gleichermaßen. Er begründet seine Einschätzung mit einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeige sich zudem ein Hinweis auf einen beträchtlichen (schwere UE [CTCAE-Grad 3–4]) und ein Hinweis auf einen geringen (jegliches UE) Zusatznutzen von Nivolumab bei der Vermeidung von UE.

Der pU ergänzt, dass er zwar aus den Ergebnissen zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität keinen Zusatznutzen ableitet. Jedoch zeigen die Ergebnisse der auswertbaren Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Nivolumab für etliche Skalen des EORTC QLQ-H&N35 und QLQ-C30. Außerdem zeige sich in der Gesamtbetrachtung in keinem Endpunkt ein Nachteil für Nivolumab.

Die aufgetretenen Effektmodifikationen betrachtet der pU als Zufallsbefunde, die nicht konsistent innerhalb ähnlicher Endpunktkategorien eine Interaktion zeigten.

Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt. Der pU legt nur Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab bei Patientinnen und Patienten vor, die in der Regel gegenüber einer erneuten platinbasierten Therapie resistent sind und für die deshalb Methotrexat die einzig verbleibende zugelassene Therapieoption darstellt (siehe Abschnitt 2.3.1). Für Patientinnen und Patienten, die für eine erneute platinbasierte Therapie in Frage kommen liegen keine Daten vor. In der relevanten Teilpopulation der Studie CA209-141 wurde Nivolumab im Vergleich zu Methotrexat untersucht. Für diese Teilpopulation verbleibt allerdings eine Unsicherheit, ob und in welchem Umfang die medikamentösen Therapien in der Studie CA209-141 mit nicht medikamentösen Therapien kombiniert wurden. Zudem verbleibt eine Unsicherheit, ob die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten grundsätzlich auch für eine alleinige palliative Therapie mit nicht medikamentösen Verfahren geeignet gewesen wären.

Entgegen der Darstellung des pU zeigen sich zudem auch negative Effekte von Nivolumab bei den spezifischen UE, die der pU in seiner Bewertung nicht berücksichtigt. Außerdem wird vom pU herangezogene Endpunkt jegliches UE nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Eine detaillierte Bewertung zur Wahrscheinlichkeit und zum Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab mit Bezug auf die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Teilpopulation der Studie ist den Abschnitten 2.4 und 2.5 zu entnehmen.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

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

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Nivolumab herangezogen.

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

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 G, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 G (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet gemäß der Fachinformation von Nivolumab [3]. Nivolumab ist als Monotherapie zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs bei Erwachsenen mit einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie indiziert.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt einen hohen Bedarf an neuen Therapieoptionen bei Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals Bereichs und einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie. Diese sollen lebensverlängernd und gut verträglich sein und sich positiv auf die Lebensqualität und Symptomlast auswirken.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU berechnet die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in mehreren Schritten. Er geht dabei von Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs aus, die ausschließlich palliativ behandelt werden. Bei der Berechnung schließt der pU zum einen Patientinnen und Patienten ein, die eine platinbasierte Therapie vor der Progression in das rezidivierende oder metastasierte Stadium erhalten. Zum anderen berücksichtigt er diejenigen, die eine solche Therapie erstmalig im rezidivierenden oder metastasierten Stadium erhalten und anschließend oder währenddessen eine Progression erleiden.

1) Patientinnen und Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren

Der pU zieht zunächst Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) heran, die sich auf Kopf-Hals-Tumore beziehen [14]. Unter der Annahme konstanter Inzidenzraten geht der pU für das Jahr 2017 von den gleichen geschlechtsspezifischen Inzidenzraten wie im aktuellsten verfügbaren Jahr 2012 aus. Außerdem berechnet er mithilfe einer linearen Regression der Daten für 2008 bis 2011 geschlechtsspezifische 5-Jahres-Prävalenzraten für das Jahr 2016. Durch Übertragung der ermittelten Raten auf die vorausberechnete Einwohnerzahl Deutschlands für die Jahre 2016 und 2017 laut Statistischem Bundesamt [15] bestimmt der pU die Inzidenz für das Jahr 2017 und die 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2016.

Die Inzidenz für 2017 legt der pU seinen weiteren Berechnungen als Untergrenze zugrunde. Für die Obergrenze addiert er die 5-Jahres-Prävalenz für 2016 und die Inzidenz für 2017. Es ergibt sich somit eine Anzahl von 17 757 bis 75 180 Patientinnen und Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren.

2) Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs

Im Folgenden überträgt der pU mehrere Anteilswerte auf die zuvor ermittelte Spanne. Er geht zunächst von einem Anteil von 87,9 % Plattenepithelkarzinome an allen Kopf-Hals-Tumoren aus. Dieser Wert stellt einen Mittelwert basierend auf den Daten der Krebsregister von 3 Bundesländern zur Häufigkeit von Plattenepithelkarzinomen bei Larynxkarzinomen sowie Karzinomen im Bereich der Mundhöhle und des Rachens dar [16-18].

Im nächsten Schritt bestimmt der pU den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Progression bzw. mit einem rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom.

Der pU trifft die Annahme, dass eine Progression in der Regel in Form eines Rezidivs oder einer Metastasierung auftritt. Laut pU trifft dies bei 19,1 % der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs zu. Dieser Anteil beruht auf einer Publikation des Jahres 2002, die Daten des Tumorregisters München seit dem Jahr 1978 beschreibt [19]. Der pU ermittelt zunächst, dass 16,9 % der Patientinnen und Patienten im Krankheitsverlauf ein Progressionsereignis in Form eines Lokalrezidivs, eines Halslymphknotenrezidivs, einer Fernmetastasierung oder einer unspezifischen Progression erleiden. Dazu addiert er einen Anteil von 2,2 % für eine Fernmetastasierung bei Erstdiagnose.

Laut pU ergeben sich somit 2981 bis 12 622 Patientinnen und Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs und einer Progression.

Davon ausgehend ermittelt er anschließend zum einen die Patientengruppe mit einer platinbasierten Therapie vor der Progression in das rezidivierende oder metastasierte Stadium. Zum anderen berechnet er die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die eine platinbasierte Therapie erstmalig im rezidierten oder metastasierten Stadium erhalten und anschließend oder währenddessen eine Progression erleiden.

3a) Patientinnen und Patienten mit platinbasierter Vortherapie

Der pU geht davon aus, dass 29 % der zuvor ermittelten Patientinnen und Patienten eine platinbasierte Vortherapie erhalten haben. Dieser Wert stammt aus einer Auswertung von Daten des Krebsregisters Thüringen und bezieht sich auf den Teil der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs, die im Jahr 2011 Cisplatin oder Carboplatin im Rahmen der Erstlinientherapie des Primärtumors erhalten haben [20]. Dem Vorgehen des pU liegt die Annahme zugrunde, dass der Anteil der Progressionsereignisse aus Schritt 2) dem Anteil der Progression unter Platin entspricht.

Mithilfe dieses Anteils errechnet der pU 865 bis 3660 Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs mit einer platinbasierten Therapie vor der Progression in das rezidivierende oder metastasierende Stadium.

3b) Patientinnen und Patienten mit erstmaliger platinbasierter Therapie im rezidierten oder metastasierten Stadium, die anschließend oder währenddessen eine Progression erleiden

Der pU berücksichtigt den Patientenanteil, der eine platinbasierte Erstlinientherapie im rezidierten oder metastasierten Stadium erhält. Dafür setzt der pU eine Spanne von 41,4 % bis 50,5 % an.

Die Untergrenze basiert auf einer Befragung von 62 Kliniken aus Deutschland, Österreich und der Schweiz zwischen November 2013 und Juli 2014 [21]. Mit Bezug auf die palliative Behandlung von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs gaben insgesamt 93,1 % der Kliniken an, dass ein platinbasiertes Therapieschema ihrem Standard für die systemische Erstlinientherapie entspricht. Diesen Wert multipliziert der pU mit 44,5 % – dem mittleren Anteil der Patientinnen und Patienten, die laut der Kliniken für eine palliative systemische Therapie infrage kommen. Die genannte Obergrenze beruht auf einer weiteren Befragung von 256 Ärztinnen und Ärzten aus Deutschland, Frankreich, Italien und Spanien [22]. Diese hat zwischen Oktober und Dezember 2009 stattgefunden und bezieht sich auf Daten von 845 Patientinnen und Patienten. Zur Anteilsberechnung zieht der pU deren Verteilung auf verschiedene initiale Therapien für das rezidierte oder metastasierte Stadium heran.

Für die weiteren Berechnungen reduziert der pU die Untergrenze um den Anteil der Patientinnen und Patienten mit platinbasierter Vortherapie vor dem rezidierten oder metastasierten Stadium von 29 Prozentpunkten, um einer möglichen Überschneidung mit der in Schritt 3a) ermittelten Patientengruppe Rechnung zu tragen. Der pU überträgt die berechnete Anteilsspanne von 12,4 % bis 50,5 % auf die in Schritt 2) ermittelte Patientenzahl. Zusätzlich berücksichtigt er sowohl für die Unter- als auch die Obergrenze einen Progressionsanteil von 66,22 % im Anschluss an eine platinbasierte Therapie. Dieser bezieht sich auf die EXTREME-Studie und somit auf folgendes Behandlungsschema: Cetuximab in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Cisplatin oder Carboplatin [23]. Für die Berechnung des Anteils bezieht der pU Daten für das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben über einen Zeitraum von 15 Monaten ab Randomisierung ein, die er aus den Kaplan-Meier-Kurven abgeleitet hat.

Somit ermittelt der pU eine Anzahl von 245 bis 4221 Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs, die im rezidierten oder metastasierten Stadium erstmalig eine platinbasierte Therapie erhalten und anschließend oder währenddessen eine Progression erleiden.

4) Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Abschließend summiert der pU die Patientenzahlen aus den Schritten 3a) und 3b). Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 86,94 % ergeben seine Berechnungen somit insgesamt 964 bis 6852 GKV-Patienten in der Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar, aber mit methodischen Schwächen versehen. Einige der verwendeten Quellen führen zu weiterer Unsicherheit. Außerdem sind die vom pU getroffenen Annahmen teilweise nicht nachvollziehbar. Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet und nicht abschließend bewertbar. Im Folgenden werden die wesentlichen Kritikpunkte dargelegt.

Zu 1) und 2) Der pU legt als Untergrenze die Inzidenz von Kopf-Hals-Tumoren und als Obergrenze die Summe aus der 5-Jahres-Prävalenz und der Inzidenz zugrunde. Im Folgenden überträgt der pU den auf Neuerkrankungen bezogenen Anteil mit einer Progression (Rezidiv oder Metastasierung) im Krankheitsverlauf sowohl auf die Unter- als auch auf die Obergrenze. Dieses Vorgehen ist bezogen auf die Untergrenze (basierend auf der Inzidenz) nachvollziehbar, bezogen auf die Obergrenze methodisch jedoch nicht nachvollziehbar. Tendenziell führt dieses Vorgehen zu einer Überschätzung der Obergrenze, da ein fortgeschrittenes Stadium mit einer ungünstigeren Prognose verbunden ist und somit für die Inzidenz ein höherer Anteil als für die Prävalenz anzunehmen ist. Die Auswertung des Tumorregisters München aus dem Jahr 2002, die für den Anteil herangezogen wurde [19], weist außerdem eine eingeschränkte Aktualität auf.

Zu 3a) Der pU ermittelt zunächst die Patientinnen und Patienten mit einer Progression im Krankheitsverlauf und überträgt anschließend darauf den Anteil einer platinbasierten Erstlinientherapie vor diesem rezidierten oder metastasierten Stadium unter der Annahme, dass der Anteil der Progressionsereignisse bei allen Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs dem Anteil der Progression unter oder nach Platin entspricht. Dies führt zu Unsicherheit, da von unterschiedlichen Progressionsraten in Abhängigkeit von der jeweiligen Therapie auszugehen ist. Darüber hinaus ist nicht nachvollziehbar, warum der pU den Anteil einer platinbasierten Erstlinientherapie vor dem rezidierten oder metastasierten Stadium auch auf Patientinnen und Patienten mit einer primären Fernmetastasierung überträgt. Dies führt zu einer Überschätzung der Patientenzahl.

Zu 3b) Die vom pU angegebene Spanne für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer initialen platinbasierten Therapie für das rezidivierende oder metastasierte Stadium ist mit Unsicherheit behaftet. Sowohl die Obergrenze als auch die Untergrenze beziehen sich auf Befragungen, die in mehreren Ländern durchgeführt wurden und daher eine fragliche Repräsentativität für Deutschland aufweisen [21,22].

Die Befragung der Kliniken zur Bestimmung der Untergrenze des Anteils (41,4 %) weist eine mäßige Rücklaufquote auf [21]. Außerdem sind Universitätskliniken und zertifizierte Krebszentren laut den Autoren der Untersuchung überrepräsentiert, sodass die Übertragbarkeit fraglich ist. Überdies ist es unzulässig, den Patientenanteil mit platinbasierter Therapie für das rezidivierende oder metastasierte Stadium über den Klinikanteil abzuleiten, der angibt eine platinbasierte Therapie als Standard einzusetzen. Dabei bleibt die Anzahl der in den einzelnen Kliniken behandelten Patientinnen und Patienten unberücksichtigt. Der pU berücksichtigt bei der Berechnung der Untergrenze zudem den Patientenanteil, der im rezidivierenden oder metastasierten Stadium gemäß Einschätzung der Kliniken für eine palliative systemische Therapie infrage kommt. Er setzt dafür den Mittelwert von 44,5 % aus der Untersuchung an. Dieser ist als unsicher anzusehen, da die Angabe zwischen den einzelnen Kliniken sehr stark variiert (von 0 % bis 95 %).

Der pU weist für die Befragung von Ärzten, auf der die Obergrenze (50,5 %) basiert, selbst auf die Möglichkeit eines Recall- und Selektionsbias hin. Der vorliegende Abstract beinhaltet zudem keine Angaben zur Auswahl der teilnehmenden Ärzte oder zu einer Validierung der Arztauskunft [22].

Für den Progressionsanteil nach einer platinbasierten Therapie greift der pU auf die EXTREME-Studie zurück [23]. Die Übertragbarkeit des Anteils auf den Versorgungsalltag ist aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien der Studienteilnehmer fraglich. Unsicherheit entsteht außerdem dadurch, dass die Studie sich nur auf die Behandlung nach dem EXTREME-Schema (Cetuximab in Kombination mit 5-FU und Cisplatin oder Carboplatin) bezieht. Unter anderem deutet die vom pU selbst zitierte Klinikbefragung darauf hin, dass ein relevanter Teil der Patientinnen und Patienten ein anderes Schema erhält [21].

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht bis zum Jahr 2022 von einer konstanten jährlichen Inzidenzrate und einer steigenden Rate der 5-Jahres-Prävalenz der Kopf-Hals-Tumoren aus. Durch Übertragung auf die vorausberechnete Bevölkerungszahl laut Statistischem Bundesamt [15] prognostiziert er einen geringfügigen Anstieg der Inzidenz bis 2018 und anschließend eine geringfügige Abnahme der Inzidenz bis 2022. Für die 5-Jahres-Prävalenz ergibt sich hingegen eine kontinuierliche Zunahme bis ins Jahr 2022.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5.2 zu entnehmen.

Der pU beansprucht einen beträchtlichen Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation der Erwachsenen mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs und einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie. In der Nutzenbewertung werden jedoch Subgruppen mit einem unterschiedlichen Ausmaß des Zusatznutzens identifiziert in

Abhängigkeit davon, ob die Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer platinbasierten Therapie auftritt oder später.

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in diesen Subgruppen liegen keine Angaben im Dossier vor.

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

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

Der G-BA hat für Erwachsene mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs und einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

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

Der pU weist die Kosten von Cisplatin, Carboplatin, Bleomycin und Methotrexat, jeweils als Monotherapie aus. Die von ihm ebenfalls dargestellten Kosten der Monotherapien mit Cetuximab und Docetaxel werden im Folgenden nicht bewertet, da diese im vorliegenden Anwendungsgebiet nur im Rahmen von Kombinationstherapien zugelassen sind. Es ist darauf hinzuweisen, dass Bleomycin gemäß der Fachinformation fast immer in Kombination mit anderen Zytostatika angewendet wird [24].

Zusätzlich stellt der pU die Kosten der folgenden Arzneimittelkombinationen dar:

- Cetuximab in Kombination mit 5-FU und Cisplatin oder Carboplatin,
- 5-FU in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin,
- Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-FU als Induktionstherapie gefolgt von einer Strahlentherapie oder einer Chemoradiotherapie und
- Bleomycin jeweils in Kombination mit 5-FU, Cisplatin oder Carboplatin oder in Kombination mit 5-FU und Cisplatin oder Carboplatin.

Der pU macht keine spezifischen Angaben für die auf die genannte Induktionstherapie folgende Chemoradiotherapie.

Überdies stellt der pU die Kosten für eine Strahlentherapie und eine Salvage-Operation dar.

3.2.1 Behandlungsdauer

Monotherapien

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der Monotherapien mit Nivolumab, Cisplatin, Carboplatin und Methotrexat entsprechen den Fachinformationen [3,4,25,26].

Gemäß den Fachinformationen sind Nivolumab alle 2 Wochen, Cisplatin und Methotrexat wöchentlich und Carboplatin alle 4 Wochen anzuwenden [3,4,25,26].

Da in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, berechnet der pU die Jahrestherapiekosten für ein Jahr. Dieses Vorgehen ist plausibel unter Berücksichtigung der Vorgaben in der Dossievorlage.

Der pU geht für Bleomycin von einer minimalen Anzahl von 14 Behandlungstagen und einer maximalen Anzahl von 119 Behandlungstagen pro Jahr aus. Die Obergrenze des pU ist deutlich zu hoch angesetzt, da er für diese nicht berücksichtigt, dass gemäß Fachinformation bei Bleomycin eine kumulative Gesamtdosis von 400 mg zu vermeiden ist [24]. Bei Annahme der minimalen Dosis von 10 mg/m² Körperoberfläche (KOF) pro Tag ist von einer maximalen Anzahl von 21 Behandlungstagen bis zum Erreichen dieser kumulativen Gesamtdosis auszugehen.

Cetuximab in Kombination mit 5-FU und Cisplatin oder Carboplatin

Für die Kombination von Cetuximab mit 5-FU und Cisplatin geht der pU von 6 Behandlungszyklen gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Cetuximab gemäß der Fachinformation von Cetuximab aus [8]. Für die jeweilige Anzahl an Behandlungstagen pro Zyklus richtet er sich nach den Angaben in den Fachinformationen und geht dementsprechend davon aus, dass Cetuximab wöchentlich, 5-FU an den Tagen 1 bis 5 eines Zyklus und Cisplatin an Tag 1 eines Zyklus verabreicht wird [5,8,26]. Dies entspricht weitestgehend der Dosierung nach dem EXTREME-Schema, wobei darin 5-FU nur an 4 Tagen je Zyklus verabreicht wird [23,27].

Für die Kombination von Cetuximab mit 5-FU und Carboplatin nimmt der pU für Cetuximab die gleiche Behandlungsdauer an, wie im zuvor genannten Behandlungsschema. Für 5-FU geht er von einer Gabe an den Tagen 1 bis 4 eines Zyklus aus. Die Angaben für Cetuximab und 5-FU entsprechen damit sowohl den Fachinformationen als auch der Dosierung nach dem EXTREME-Schema [5,8,23,27]. Für Carboplatin nimmt der pU entsprechend der kontinuierlichen Verabreichung in der Monotherapie 13 Behandlungstage pro Jahr an. Dies stellt eine Überschätzung dar. Gemäß Fachinformation von Cetuximab wird Carboplatin in der vorliegenden Kombination nur über 6 Zyklen verabreicht [8]. Entsprechend der Dosierung nach dem EXTREME-Schema erfolgt die Gabe jeweils an Tag 1 eines Zyklus [23,27].

5-FU in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [5,25,26]. Da keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, berechnet der pU die Jahrestherapiekosten für ein Jahr. Dieses Vorgehen ist plausibel unter Berücksichtigung der Vorgaben in der Dossievorlage. Der pU geht von einer Gabe von Cisplatin alle 3 Wochen und einer Gabe von Carboplatin alle 4 Wochen aus. Für 5-FU nimmt er eine Gabe an den Tagen 1 bis 5 für die Kombination mit Cisplatin und an den Tagen 1 bis 4 für die Kombination mit Carboplatin an – jeweils mit einer Wiederholung alle 3 Wochen.

Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-FU als Induktionstherapie gefolgt von einer Strahlentherapie oder einer Chemoradiotherapie

Die Angaben des pU entsprechen der Fachinformation von Docetaxel [6].

Bei der Induktionstherapie gefolgt von einer Strahlentherapie geht der pU von 4 Zyklen mit einer Dauer von jeweils 3 Wochen aus. Die Gabe von Docetaxel und Cisplatin erfolgt jeweils an Tag 1 eines Zyklus, die Gabe von 5-FU hingegen kontinuierlich über 5 Tage je Zyklus.

Für die Induktionstherapie gefolgt von einer Chemoradiotherapie berücksichtigt der pU 3 Zyklen mit je 3 Wochen. Dabei sind Docetaxel und Cisplatin jeweils an Tag 1 und 5-FU kontinuierlich von Tag 1 bis 4 eines Zyklus zu verabreichen.

Kombinationen mit Bleomycin

Der pU nimmt für Bleomycin in Kombination mit 5-FU, Cisplatin oder Carboplatin oder in Kombination mit 5-FU und Cisplatin oder Carboplatin ebenfalls rechnerisch ein Jahr an.

Die Angaben des pU zu den Behandlungsdauern entsprechen weitestgehend den Fachinformationen. Für Bleomycin ist jedoch gemäß Fachinformation eine kumulative Gesamtdosis von 400 mg zu vermeiden [24], wodurch die vom pU angesetzte Obergrenze eine Überschätzung darstellt. Zudem beziehen sich die Dosierungsangaben in den Fachinformationen nicht spezifisch auf eine Kombinationstherapie mit Bleomycin, wodurch sich von den Angaben des pU abweichende Behandlungsdauern ergeben können.

Strahlentherapie und Salvage-Operation

Für die Strahlentherapie orientiert sich der pU an der S3-Leitlinie für das Mundhöhlenkarzinom aus dem Jahr 2012 [28] sowie an interdisziplinären Therapieempfehlungen für Kopf-Hals-Tumore aus dem Jahr 2016 [27]. Die Behandlungsdauer leitet er aus der empfohlenen Dosierung und einer von ihm angenommenen Gesamtstrahlendosis von 60 bis 70 Gy beim nicht resektablen lokoregionären Rezidiv ab. Er geht davon aus, dass die Strahlentherapie entweder konventionell fraktioniert 5-mal die Woche mit 1,8 bis 2,0 Gy pro Tag oder hyperfraktioniert 5-mal die Woche mit 1,1 bis 1,2 Gy 2-mal täglich erfolgt. Auf Basis der geringeren und der höheren Dosierung leitet der pU eine Untergrenze und eine Obergrenze der Behandlungsdauer ab. Als Untergrenze geht er von 6 Wochen mit insgesamt 30 Fraktionen aus. Für die Obergrenze nimmt er

ebenfalls 6 Wochen an, wobei er diese auf einen stationären Aufenthalt und eine Bestrahlung im ambulanten Bereich über 3 Wochen mit 30 Fraktionen verteilt.

Bei der Salvage-Operation geht der pU von einer einmaligen Therapie aus.

3.2.2 Verbrauch

Der Verbrauch von Nivolumab richtet sich nach dem Körpergewicht. Bei sämtlichen Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie hängt der Verbrauch von der KOF ab. Für seine Berechnungen legt der pU die Du-Bois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß der Mikrozensus-Daten aus dem Jahr 2013 zugrunde [29,30].

Monotherapien

Unter Zugrundelegung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 76,3 kg gemäß Mikrozensus 2013 des Statistischen Bundesamtes [30] gibt der pU den Verbrauch von Nivolumab pro Behandlungstag unter Berücksichtigung des Verwurfs korrekt mit 240 mg an.

Der pU gibt den Verbrauch von Cisplatin und Bleomycin pro Behandlungstag korrekt an. Einschließlich Verwurf geht der pU von 200 mg pro Behandlungstag für Cisplatin und von 30 mg pro Behandlungstag für Bleomycin aus.

Bei Methotrexat leitet der pU aus den Dosierungsangaben der Fachinformation [4] und unter Berücksichtigung des Verwurfs eine Untergrenze des Verbrauchs von 100 mg pro Behandlungstag und eine Obergrenze von 125 mg pro Behandlungstag ab. Dies ist nachvollziehbar.

Bei Carboplatin nimmt der pU einen Verbrauch von 600 mg bis 800 mg pro Behandlungstag inklusive des Verwurfs an. Die Obergrenze ist anhand der Fachinformation nachvollziehbar [25]. Die Untergrenze stellt hingegen eine Unterschätzung dar, weil der pU die von der Fachinformation empfohlene geringere Anfangsdosis bei Vorliegen von Risikofaktoren für das gesamte Jahr annimmt.

Cetuximab in Kombination mit 5-FU und Cisplatin oder Carboplatin beziehungsweise 5-FU in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin

Der pU berücksichtigt für Cetuximab in beiden Kombinationen die einmalige Gabe der Initialdosis (400 mg/m² KOF) und die anschließende Verabreichung der Erhaltungsdosis (250 mg/m² KOF) gemäß der Fachinformation [8]. Unter Berücksichtigung des Verwurfs nimmt der pU daher für den 1. Behandlungstag 800 mg und für die folgenden Behandlungstage 500 mg als Verbrauch an. Diese Angabe bezieht sich auf das erste Behandlungsjahr. In den folgenden Jahren ist von einem geringeren Verbrauch auszugehen, da die höhere Initialdosis in der Erhaltungstherapie wegfällt.

Für 5-FU geht der pU von einem Verbrauch von 2000 mg pro Tag und für Cisplatin von 200 mg pro Tag aus, jeweils unter Einbezug des Verwurfs. Diese Angaben sind nachvollziehbar.

Der pU wählt für den Verbrauch von Carboplatin das gleiche Vorgehen wie in der Monotherapie (600 mg bis 800 mg pro Behandlungstag). Allerdings ist gemäß der Fachinformation von Carboplatin in der Kombinationstherapie mit anderen knochenmarkschädigenden Medikamenten „die Carboplatin-Dosis dem jeweils angewendeten Behandlungsschema anzupassen“ [25].

Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-FU als Induktionschemotherapie gefolgt von einer Strahlentherapie oder einer Chemoradiotherapie

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der Fachinformation von Docetaxel [6].

Unter Berücksichtigung des Verwurfs nimmt der pU für Docetaxel korrekt einen Verbrauch von 160 mg pro Behandlungstag an – unabhängig davon, ob auf die Induktionschemotherapie eine Strahlen- oder eine Chemoradiotherapie folgt.

Für Cisplatin setzt der pU inklusive des Verwurfs korrekt einen Verbrauch von 150 mg pro Behandlungstag (Induktionschemotherapie gefolgt von einer Strahlentherapie) beziehungsweise von 200 mg pro Behandlungstag (Induktionschemotherapie gefolgt von einer Chemoradiotherapie) an.

Für 5-FU geht der pU mit Verwurf für beide Fälle von einem Verbrauch von 2000 mg pro Behandlungstag aus. Für den Fall einer anschließenden Chemoradiotherapie ist dies nachvollziehbar. Gemäß der Fachinformation von Docetaxel [6] wird 5-FU jedoch im Fall einer anschließenden Strahlentherapie in einer geringeren Dosis verabreicht. Unter Berücksichtigung der wirtschaftlichsten Packungsgröße ist hier von einem Verbrauch von 1500 mg pro Behandlungstag inklusive Verwurf auszugehen.

Kombinationen mit Bleomycin

Der pU nimmt für alle Kombinationstherapien mit Bleomycin den gleichen Verbrauch wie in der Monotherapie an (30 mg pro Behandlungstag). Für Cisplatin legt er den gemäß Fachinformation empfohlenen Verbrauch von 200 mg pro Behandlungstag inklusive Verwurf zugrunde. Für Carboplatin und 5-FU geht der pU entsprechend der jeweiligen Fachinformation von einem Verbrauch von 2000 mg für 5-FU und 600 mg bis 800 mg pro Behandlungstag für Carboplatin aus.

Der jeweils vom pU angenommene Verbrauch entspricht den Angaben der Fachinformationen. Da sich die Dosierungsangaben in den Fachinformationen jedoch nicht spezifisch auf eine Kombinationstherapie mit Bleomycin beziehen, kann sich in der Kombination mit Bleomycin ein von den Angaben des pU abweichender Verbrauch ergeben.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten der Arzneimittel geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.03.2017 beziehungsweise für Nivolumab den Stand vom 15.05.2017 wieder. Für Carboplatin ist das vom pU angesetzte Präparat jedoch nicht zur Behandlung des

Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs zugelassen. Bei Berücksichtigung des günstigsten zugelassenen Präparats (Axicarb) ergeben sich höhere Kosten.

Nicht medikamentöse Verfahren

Für die Kosten der Strahlentherapie und der Salvage-Operation zieht der pU den Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) mit dem Stand vom 4. Quartal 2016 [31] und den German Diagnosis Related Groups (G-DRG) Browser (Version 2014 / 2015) heran [32].

Der pU geht für die Berechnung der Kosten einer Strahlentherapie von der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) oder der 3D-Hochvoltstrahlentherapie mittels Linearbeschleuniger aus. Die IMRT wird in den zuvor erwähnten interdisziplinären Therapieempfehlungen als Standard angegeben [27]. Zur Ermittlung der Untergrenze der Kosten setzt der pU die folgenden EBM-Ziffern jeweils einmalig an: 25211, 25214, 25342 und 40840. Zusätzlich berücksichtigt er die EBM-Ziffern 25321 und 25323 für jede der 30 angenommenen Fraktionen. Für die EBM-Ziffern liegt dem pU, sowohl für die Bestrahlung mittels Linearbeschleuniger als auch für die IMRT, eine Bestätigung der Kassenärztlichen Bundesvereinigung vor, dass die Art der angesetzten EBM-Ziffern korrekt ist [33]. Mit Stand zum 2. Quartal 2017 sind höhere Kosten für die angesetzten EBM-Ziffern abrechenbar.

Um die Obergrenze der Kosten einer Strahlentherapie zu bestimmen, berücksichtigt der pU zum einen die Diagnosis Related Group (DRG) D19Z für einen stationären Aufenthalt. Zum anderen setzt er für die angenommenen 30 Fraktionen im ambulanten Bereich die gleichen EBM-Ziffern wie für die Untergrenze an. Allerdings nimmt der pU für die Obergrenze jeweils die höchstmögliche abrechenbare Anzahl der EBM-Ziffern 25214 (3-mal) und 40840 (8-mal) gemäß EBM an [31].

Zur Ermittlung der Kosten einer Salvage-Operation orientiert sich der pU hinsichtlich der Art der zu berücksichtigenden operativen Eingriffe an einer retrospektiven Kohortenstudie, die sich auf 124 Patientinnen und Patienten eines brasilianischen Krankenhauses und den Zeitraum von Februar 1990 bis November 1999 bezieht [34]. Darauf basierend berücksichtigt er die folgenden DRGs: D02A, D02B, D24A, D24B, D25A, D25B, D33Z und D09Z. Für seine Berechnung gewichtet er die DRGs mit den Fallzahlen aus dem G-DRG Browser [32]. Die Übertragbarkeit der vom pU herangezogenen Studie auf den aktuellen Versorgungskontext in Deutschland ist unklar. Überdies ist das Vorgehen des pU nicht nachvollziehbar, anstelle einer Kostenspanne für die verschiedenen Eingriffe einen gewichteten Mittelwert auszuweisen.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Er setzt für Cetuximab die Kosten einer Prämedikation einmalig vor der 1. Infusion mit einem Antihistaminikum (Diphenhydramin) und einem Kortikosteroid (Dexamethason) an. Gemäß Fachinformation wird diese Prämedikation auch vor allen weiteren Infusionen empfohlen [8].

Zudem berechnet er die Kosten von Diphenhydramin und Dexamethason ohne packungsbezogenen Verwurf.

Der pU berücksichtigt die Kosten der Hydratation und forcierten Diurese bei Cisplatin sowie Röntgenaufnahmen der Lunge und pneumologische Grund- und Zusatzpauschalen für die laut Fachinformation empfohlenen Lungenfunktionsprüfungen bei Bleomycin [24].

Es können bei allen Arzneimitteln zusätzliche Ziffern gemäß dem EBM angesetzt werden, die der pU nicht berücksichtigt. Dazu zählen beispielsweise Kontrollen des Blutbilds oder der Leber- und Nierenfunktion. Darüber hinaus vernachlässigt der pU die Kosten für die Infusionstherapie gemäß EBM. Die Kosten einer Prämedikation mit Antiemetika bei Docetaxel setzt der pU ebenfalls nicht an.

Der pU berücksichtigt für alle Arzneimittel die Kosten der Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Die Angaben des pU sind weitgehend nachvollziehbar. Bei Bleomycin ist die Obergrenze der Kosten gemäß Hilfstaxe deutlich überschätzt aufgrund der zu hoch angenommenen Behandlungstage. Bei der Kombination von Cetuximab mit 5-FU und Cisplatin können geringere Kosten gemäß Hilfstaxe anfallen, da gemäß dem EXTREME-Schema pro Zyklus 1 Behandlungstag von 5-FU weniger zu berücksichtigen ist als der pU ansetzt [23,27].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 21 in Abschnitt 4.4. Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten und die Kosten gemäß Hilfstaxe. Für Cisplatin, Bleomycin und Cetuximab berücksichtigt der pU zudem Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die Arzneimittelkosten der Monotherapien mit Nivolumab, Cisplatin und Methotrexat sind plausibel. Die Arzneimittelkosten der Monotherapie mit Carboplatin stellen hingegen eine Unterschätzung dar, weil der pU die geringere Anfangsdosis bei Vorliegen von Risikofaktoren für das gesamte Jahr annimmt. Außerdem berücksichtigt der pU ein nicht im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenes Präparat. Bei Annahme des günstigsten zugelassenen Präparats (Axicarb) ergeben sich höhere Kosten. Mit Bezug auf die Monotherapie mit Bleomycin ist die Untergrenze plausibel. Die Obergrenze stellt eine deutliche Überschätzung dar, da die laut Fachinformation zu vermeidende kumulative Gesamtdosis unberücksichtigt bleibt [24].

Mit Bezug auf die Arzneimittelkosten sind die Angaben des pU für Cetuximab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU in der Größenordnung plausibel. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Cetuximab kombiniert mit Carboplatin und 5-FU stellen eine Überschätzung dar, weil der pU für Carboplatin von der gleichen Behandlungsdauer wie in der Monotherapie ausgeht, obwohl Carboplatin laut Fachinformation von Cetuximab in dieser Kombination nur über 6 Zyklen verabreicht wird [8]. Für Cetuximab beziehen sich die Kosten

auf das erste Behandlungsjahr. Ab dem 2. Jahr ist von geringeren Kosten aufgrund des Wegfalls der höheren Anfangsdosis auszugehen.

Die Arzneimittelkosten für 5-FU in Kombination mit Cisplatin sind plausibel. Für die Kombination von 5-FU mit Carboplatin stellen die angegebenen Arzneimittelkosten von Carboplatin eine Unterschätzung dar, weil der pU die geringere Anfangsdosis bei Vorliegen von Risikofaktoren für das gesamte Jahr annimmt. Außerdem berücksichtigt der pU ein nicht im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenes Präparat. Bei Annahme des günstigsten zugelassenen Präparats ergeben sich höhere Kosten. Die Arzneimittelkosten von 5-FU sind plausibel.

Die jeweils vom pU angenommenen Arzneimittelkosten für die Kombinationen mit Bleomycin wurden auf Basis der Dosierungsangaben in den Fachinformationen der einzelnen Arzneimittel ermittelt. In der Kombination mit Bleomycin können sich von den Angaben des pU abweichende Dosierungsschemata und somit abweichende Arzneimittelkosten ergeben. Zudem stellt die Obergrenze eine Überschätzung dar, da die laut Fachinformation von Bleomycin zu vermeidende kumulative Gesamtdosis unberücksichtigt bleibt [24].

Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Es können bei allen Arzneimitteln zusätzliche Ziffern gemäß dem EBM angesetzt werden, die der pU nicht berücksichtigt.

Die Angaben des pU zu den Kosten der Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind weitgehend nachvollziehbar. Bei Bleomycin ist die Obergrenze der Kosten gemäß Hilfstaxe deutlich überschätzt aufgrund der zu hoch angenommenen Behandlungstage. Bei der Kombination von Cetuximab mit 5-FU und Cisplatin können geringere Kosten gemäß Hilfstaxe anfallen, da gemäß dem EXTREME-Schema pro Zyklus 1 Behandlungstag für 5-FU weniger zu berücksichtigen ist als vom pU angesetzt [23,27].

Zu den Jahrestherapiekosten der Induktionschemotherapie mit Docetaxel, Cisplatin und 5-FU sind zusätzlich die Kosten der folgenden Strahlentherapie oder Chemoradiotherapie zu addieren. Die Kosten der Chemoradiotherapie gibt der pU nicht an. Die Arzneimittelkosten der Wirkstoffe der Induktionschemotherapie sind aber in der Größenordnung plausibel.

Für die Kosten der Strahlentherapie geht der pU hinsichtlich der Untergrenze von einer ambulanten Bestrahlung aus. Bezüglich der Obergrenze nimmt er hingegen an, dass die Bestrahlung teilweise ambulant und teilweise stationär erfolgt. Die Angaben des pU sind für die Untergrenze der Kosten einer Strahlentherapie in der Größenordnung plausibel. Für die Obergrenze sind die auf den ambulanten Bereich bezogenen Kosten nachvollziehbar. Es besteht allerdings Unsicherheit aufgrund der für die Obergrenze vom pU getroffenen Annahme, dass die Bestrahlung zum Teil stationär und zum Teil ambulant stattfindet. Der pU begründet sein Vorgehen bei der Ermittlung der Obergrenze nicht. Es ist davon auszugehen,

dass die Strahlentherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Regel ambulant durchgeführt wird. Die vom pU angegebene Obergrenze stellt somit eine Überschätzung dar.

Für die Kosten der Salvage-Operation sind die Angaben mit Unsicherheit behaftet. Grund dafür ist die fragliche Übertragbarkeit der vom pU zur Identifikation der zu berücksichtigenden operativen Eingriffe herangezogenen brasilianischen Kohortenstudie [34]. Der Verzicht des pU auf die Angabe einer Spanne ist außerdem nicht nachvollziehbar.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass ein Großteil der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation Nivolumab erhalten wird. Er macht jedoch keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar, aber mit methodischen Schwächen versehen. Einige der verwendeten Quellen führen zu weiterer Unsicherheit. Außerdem sind die vom pU getroffenen Annahmen teilweise nicht nachvollziehbar. Unsicherheit besteht insbesondere bezüglich des angesetzten Anteils für Patientinnen und Patienten mit einer platinbasierten Therapie im rezidierten oder metastasierten Stadium sowie bezüglich des Progressionsanteils. Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation somit mit Unsicherheit behaftet und nicht abschließend bewertbar.

Die Arzneimittelkosten der Monotherapien mit Nivolumab, Cisplatin und Methotrexat sind plausibel. Die Arzneimittelkosten einer Monotherapie mit Carboplatin sind unterschätzt. Für die Monotherapie mit Bleomycin ist die Untergrenze plausibel und die Obergrenze deutlich überschätzt.

Mit Bezug auf die Arzneimittelkosten sind die Angaben des pU für Cetuximab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU in der Größenordnung plausibel. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Cetuximab kombiniert mit Carboplatin und 5-FU stellen eine Überschätzung dar. Für Cetuximab beziehen sich die Kosten auf das erste Behandlungsjahr. Ab dem 2. Jahr ist von geringeren Kosten auszugehen.

Die Arzneimittelkosten für 5-FU in Kombination mit Cisplatin sind plausibel. Für die Kombination von 5-FU mit Carboplatin stellen die Arzneimittelkosten von Carboplatin eine Unterschätzung dar. Die Arzneimittelkosten von 5-FU sind plausibel.

In der Kombination mit Bleomycin können sich von den Angaben des pU abweichende Arzneimittelkosten ergeben. Zudem stellt die Obergrenze eine Überschätzung dar.

Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Es können bei allen Arzneimitteln zusätzliche Ziffern gemäß dem EBM angesetzt werden, die der pU nicht berücksichtigt.

Die Angaben des pU zu den Kosten der Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind weitgehend nachvollziehbar. Bei Bleomycin ist die Obergrenze der Kosten gemäß Hilfstaxe deutlich überschätzt. Bei der Kombination von Cetuximab mit 5-FU und Cisplatin können geringere Kosten gemäß Hilfstaxe anfallen.

Zu den Jahrestherapiekosten der Induktionschemotherapie mit Docetaxel, Cisplatin und 5-FU sind zusätzlich die Kosten der folgenden Strahlentherapie oder Chemoradiotherapie zu addieren. Die Kosten der Chemoradiotherapie gibt der pU nicht an. Die Arzneimittelkosten der Wirkstoffe der Induktionschemotherapie sind aber in der Größenordnung plausibel.

Die Angaben des pU sind für die Untergrenze der Kosten einer Strahlentherapie in der Größenordnung plausibel. Die vom pU angegebene Obergrenze stellt eine Überschätzung dar.

Für die Kosten der Salvage-Operation sind die Angaben mit Unsicherheit behaftet. Der Verzicht des pU auf die Angabe einer Spanne ist außerdem nicht nachvollziehbar.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet von Nivolumab als Monotherapie zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs bei Erwachsenen mit einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 19 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 19: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs mit einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie	Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes (Chemotherapie, Strahlentherapie und / oder Operation; bei medikamentöser Therapie unter Beachtung der jeweiligen Zulassung)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patienten mit einer Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer platinbasierten Therapie^b: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ▪ Patienten mit einer Progression mehr als 6 Monate nach einer platinbasierten Therapie: Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Für diese Patientengruppe stellt Methotrexat in der Regel die einzige verbleibende zugelassene medikamentöse Therapieoption dar. In der relevanten Teilpopulation der Studie CA209-141 wurde Nivolumab im Vergleich zu Methotrexat untersucht. In der Studie wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2, übertragen werden können. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Leistungsstatus; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 20: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Nivolumab	Erwachsene mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs mit einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie, davon:	964–6852	Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar, aber mit methodischen Schwächen versehen. Einige der verwendeten Quellen führen zu weiterer Unsicherheit. Außerdem sind die vom pU getroffenen Annahmen teilweise nicht nachvollziehbar. Unsicherheit besteht insbesondere bezüglich des angesetzten Anteils für Patientinnen und Patienten mit einer platinbasierten Therapie im rezidierten oder metastasierten Stadium sowie bezüglich des entsprechenden Progressionsanteils. Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation somit mit Unsicherheit behaftet und nicht abschließend bewertbar.
	mit einer Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer platinbasierten Therapie	keine Angabe im Dossier	
	mit einer Progression nach mehr als 6 Monaten nach einer platinbasierten Therapie	keine Angabe im Dossier	
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € ^a	Kommentar
Nivolumab		Erwachsene mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs mit einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie	79 767,79	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Nivolumab sind plausibel. Der pU berücksichtigt nicht die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU zu den Kosten der Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind nachvollziehbar.
Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes				
Monotherapien	Cisplatin	Erwachsene mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs mit einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie	12 618,84–12 957,88 ^b	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Cisplatin und Methotrexat sind plausibel. Die Angaben zu den Arzneimittelkosten von Carboplatin sind jedoch unterschätzt. Für die Untergrenze nimmt der pU die geringere Anfangsdosis bei Vorliegen von Risikofaktoren für die gesamte Behandlungsdauer an. Außerdem berücksichtigt der pU ein nicht im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenes Präparat. Bei Annahme des günstigsten zugelassenen Präparats ergeben sich höhere Kosten. Die Kosten der Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind für diese Wirkstoffe plausibel. Für Bleomycin ist die Untergrenze plausibel und die Obergrenze deutlich überschätzt. Dies bezieht sich sowohl auf die Arzneimittelkosten als auch auf die Kosten gemäß der Hilfstaxe aufgrund der jeweils angenommenen Behandlungsdauer. Der pU berücksichtigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nicht beziehungsweise nicht vollständig.
	Carboplatin		4758,00–6177,99	
	Methotrexat		5970,22–6541,81	
	Bleomycin		2694,50–22 626,74 ^b	

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient
(Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € ^a	Kommentar
Cetuximab + Cisplatin + 5-FU	Erwachsene mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs mit einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie	79 612,30– 79 653,33 ^{b, c}	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Es können geringere Kosten gemäß Hilfstaxe anfallen, da gemäß dem EXTREME-Schema für 5-FU eine geringere Behandlungsdauer anzunehmen ist [23,27].
Cetuximab + Carboplatin + 5-FU		81 691,48– 83 113,38 ^{b, c}	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten stellen eine Überschätzung dar, da er die Behandlungsdauer von Carboplatin überschätzt. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind hingegen plausibel.
5-FU + Cisplatin		13 415,89–13 526,73 ^b	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten und den Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
5-FU + Carboplatin		12 190,40–13 610,39	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten von Carboplatin stellen eine Unterschätzung dar. Der pU nimmt für die Untergrenze die geringere Anfangsdosis von Carboplatin bei Vorliegen von Risikofaktoren für die gesamte Behandlungsdauer an. Außerdem berücksichtigt der pU ein nicht im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenes Präparat. Bei Annahme des günstigsten zugelassenen Präparats ergeben sich höhere Kosten. Die Arzneimittelkosten von 5-FU sind plausibel. Der pU berücksichtigt nicht die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € ^a	Kommentar
Induktions- chemotherapie mit Docetaxel + Cisplatin + 5-FU, gefolgt von	Strahlen- therapie	Erwachsene mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs mit einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie	8245,24–8271,32 ^b + Kosten einer Strahlentherapie	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten und den Kosten gemäß Hilfstaxe sind in der Größenordnung plausibel. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Kosten der Chemoradiotherapie gibt der pU nicht an.
	Chemo- radiotherapie		5942,88–5962,44 ^b + Kosten einer Chemoradiotherapie	
Kombinationen mit Bleomycin			6819,89–36 237,13 ^{b, d}	Die jeweils vom pU angenommenen Arzneimittelkosten für die Kombinationen mit Bleomycin wurden auf Basis der Angaben zur Dosierung in den Fachinformationen der einzelnen Arzneimittel ermittelt. In der Kombination mit Bleomycin können sich von den Angaben des pU abweichende Arzneimittelkosten ergeben. Zudem stellt die Obergrenze eine Überschätzung dar, da die laut Fachinformation von Bleomycin zu vermeidende kumulative Gesamtdosis unberücksichtigt bleibt [24]. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
Strahlentherapie			1883,90–15 577,50	Die vom pU angegebene Untergrenze ist in der Größenordnung plausibel. Für die Obergrenze besteht allerdings Unsicherheit aufgrund der vom pU getroffenen Annahme, dass die Bestrahlung zum Teil stationär und zum Teil ambulant stattfindet. Es ist davon auszugehen, dass die Strahlentherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Regel ambulant durchgeführt wird. Die vom pU angegebene Obergrenze stellt somit eine Überschätzung dar.

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € ^a	Kommentar
Salvage-Operation	Erwachsene mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs mit einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie	12 222,50	Die Angaben des pU sind aufgrund der fraglichen Übertragbarkeit der vom pU zur Identifikation der zu berücksichtigenden operativen Eingriffe herangezogenen Kohortenstudie mit Unsicherheit behaftet [34]. Der Verzicht des pU auf die Angabe einer Spanne ist außerdem nicht nachvollziehbar.
<p>a: Angaben des pU. Die Jahrestherapiekosten der Arzneimitteltherapien entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.</p> <p>b: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten, den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.</p> <p>c: Die Angaben für Cetuximab stellen die Kosten für das erste Behandlungsjahr dar. Ab dem 2. Jahr ist von geringeren Kosten aufgrund des Wegfalls der höheren Anfangsdosis auszugehen.</p> <p>d: Die Untergrenze der Spanne bezieht sich auf Bleomycin in Kombination mit Cisplatin, die Obergrenze auf Bleomycin in Kombination mit Carboplatin und 5-FU. 5-FU: 5-Fluorouracil; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung präsentiert.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- *Die Informationsbroschüre für den Arzt beinhaltet Angaben darüber, wie Gesundheitsrisiken durch geeignetes Monitoring und konsequente Behandlung minimiert werden können. Weiterhin enthält sie eine Anleitung zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen.*

- *Die Patientenkarte: Die Karte erinnert den Patienten an wichtige Symptome, die sofort dem Arzt oder Pflegepersonal mitgeteilt werden müssen. Die Karte bietet die Möglichkeit, die Kontaktdaten des behandelnden Arztes einzutragen und enthält einen Hinweis für andere Ärzte, dass der Patient mit Nivolumab behandelt wird.“*

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 17.02.2017]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Bristol-Myers Squibb. Opdivo 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 04.2017. URL: <https://www.fachinfo.de>.
4. Medac. Methotrexat HC 1000 mg Lösung medac; Methotrexat HC 5000 mg Lösung medac: Fachinformation [online]. 01.2015. URL: <https://www.fachinfo.de>.
5. Bendalis. Benda-5 FU 50 mg/ml: Fachinformation [online]. 11.2013. URL: <https://www.fachinfo.de>.
6. Pfizer. Docetaxel Hospira 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 06.2016. URL: <http://fachinformation.srz.de/pdf/pfizerpharma/docetaxelhospira10mgml.pdf>.
7. 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 [unveröffentlicht].
8. Merck. Erbitux 5 mg/ml Infusionslösung: Fachinformation [online]. 06.2014. URL: <https://www.fachinfo.de>.
9. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
11. Glanville JM, Duffy S, McCool R, Varley D. Searching ClinicalTrials.gov and the International Clinical Trials Registry Platform to inform systematic reviews: what are the optimal search approaches? *J Med Libr Assoc* 2014; 102(3): 177-183.

12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Suchen in Studienregistern nach Studien zu neu zugelassenen Arzneimitteln: Arbeitspapier; Auftrag GA14-01 [online]. 03.02.2016 [Zugriff: 03.03.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 361). URL: https://www.iqwig.de/download/GA14-01_Arbeitspapier_Suchen-in-Studienregistern-nach-Studien-zu-neu-zugelassenen-Arzneimitteln.pdf.
13. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [online]. 13.12.2012. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf.
14. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage; Datenstand: 03. August 2016 [online]. URL: www.krebsdaten.de/abfrage.
15. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung [online]. [Zugriff: 18.02.2016]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060_5124202159004.pdf?__blob=publicationFile.
16. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2015: Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2011. 2015.
17. Pritzkeleit R, Holzmann M, Eisemann N, Gerdemann U, Richter A, Tobis J et al. Inzidenz und Mortalität in den Jahren 2009 bis 2011. Lübeck: Institut für Krebs epidemiologie; 2014. (Krebs in Schleswig-Holstein; Band 10). URL: http://www.krebsregister-sh.de/berichte/kish2014_web.pdf.
18. Registerstelle des Epidemiologischen Krebsregisters Niedersachsen. Krebs in Niedersachsen 2013 [online]. 05.2016. URL: <http://www.krebsregister-niedersachsen.de/dateien/jahresberichte/KB2013/EKN%20KB2013%20Gesamtbericht.pdf>.
19. Lang S, Wollenberg B, Dellian M, Steuer-Vogt MK, Schwenzer K, Sautier W et al. Klinische und epidemiologische Daten zu Malignomen des Kopf-Hals-Bereichs. Laryngorhinootologie 2002; 81(7): 499-508.
20. Guntinas-Lichius O, Wendt TG, Kornetzky N, Buentzel J, Esser D, Böger 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): 1157-1164.
21. 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): 487-493.
22. Merlano MC, Vermorken JB, Wilke H, Bourhis J, Mesia R, Guigay J et al. First-line treatment patterns for recurrent and/or metastatic head and neck cancer (R/M HNC) in Europe. J Clin Oncol 2010; 28(Suppl): e16016.

23. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008; 359(11): 1116-1127.
24. Cell Pharm, Stada Arzneimittel. Bleo-cell Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. 02.2014. URL: <http://fachinformation.srz.de/pdf/cellpharm/bleo-cellpulverzurherstellungeinerinjektionsloesung.pdf>.
25. Axios Pharma. Axicarb 10 mg/ml Infusionslösung: Fachinformation [online]. 12.2008. URL: <http://www.axios-pharma.de/axios/doccheck/deutsch-download/axicarb.pdf>.
26. Medac. Cisplatin 0,5 mg/ml Lösung: Fachinformation [online]. 01.2014. URL: <https://www.fachinfo.de>.
27. Stasche N, Schmieder A, Brümmendorf T, Claßen J. Kopf-Hals-Tumoren inkl. Nasopharynx-Ka. In: Preiß J, Honecker F, Claßen J, Dornoff W (Ed). Taschenbuch Onkologie: interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie 2016/17. München: Zuckschwerdt; 2016. S. 109-116.
28. Leitlinienprogramm Onkologie. Mundhöhlenkarzinom: "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms"; Version 2.0; Leitlinie (Langversion) [online]. 12.2012 [Zugriff: 13.4.2017]. URL: http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/S3-Mundhoehlenkarzinom-OL-Langversion_.pdf.
29. 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): 303-311.
30. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht: Ergebnisse des Mikrozensus 2013 [online]. [Zugriff: 15.05.2017]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>.
31. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand: 4. Quartal 2016 [online]. [Zugriff: 28.11.2016]. URL: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_4_Quartal_2016.pdf.
32. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. DRG Strahlentherapie: D19Z; DRGs Salvage-Operation: D02A, D02B, D09Z, D24A, D24B, D25A, D25B, D33Z; G-DRG-Browser 2014/2015 [online]. URL: http://www.g-drg.de/cms/Datenbrowser_und_Begleitforschung/Datenveroeffentlichung_gem_21_KHEntgG/G-DRG-Browser.
33. Kassenärztliche Bundesvereinigung. EBM-Ziffer für Strahlentherapie mittels Intensitätsmodulierter Radiotherapie (IMRT). E-Mail. 25.10.2016.
34. Agra IMG, Carvalho AL, Pontes E, Campos OD, Ulbrich FS, Magrin J et al. Postoperative complications after en bloc salvage surgery for head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129(12): 1317-1321.

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie CA209-141 (Methotrexat-Teilpopulation)

Ergebnisse der relevanten Teilpopulation

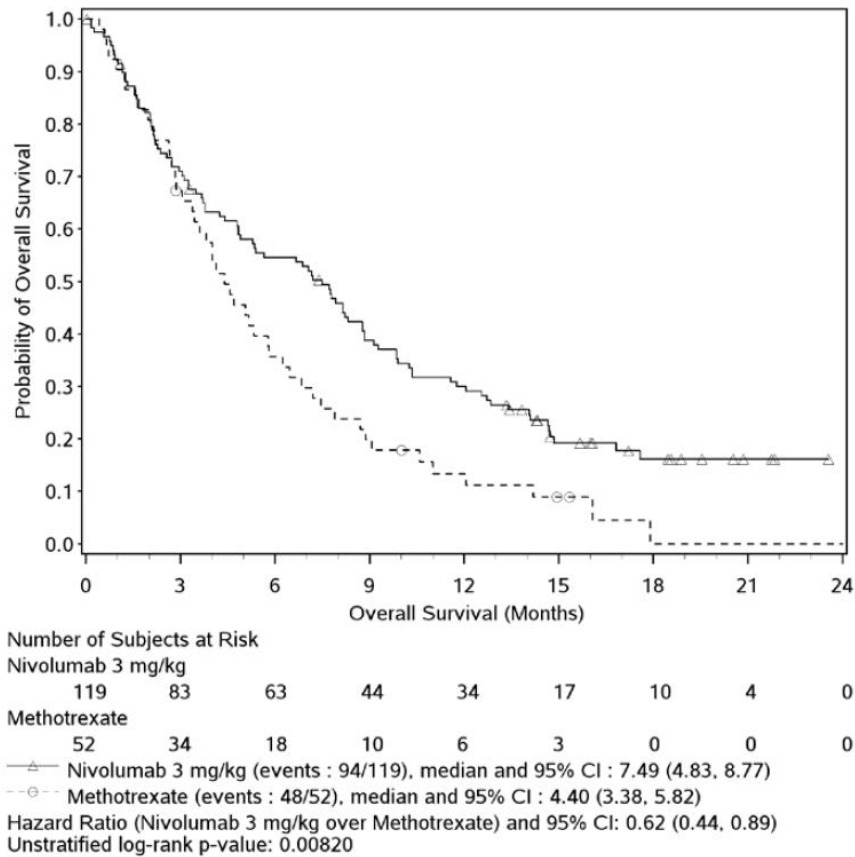


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (Methotrexat-Teilpopulation)

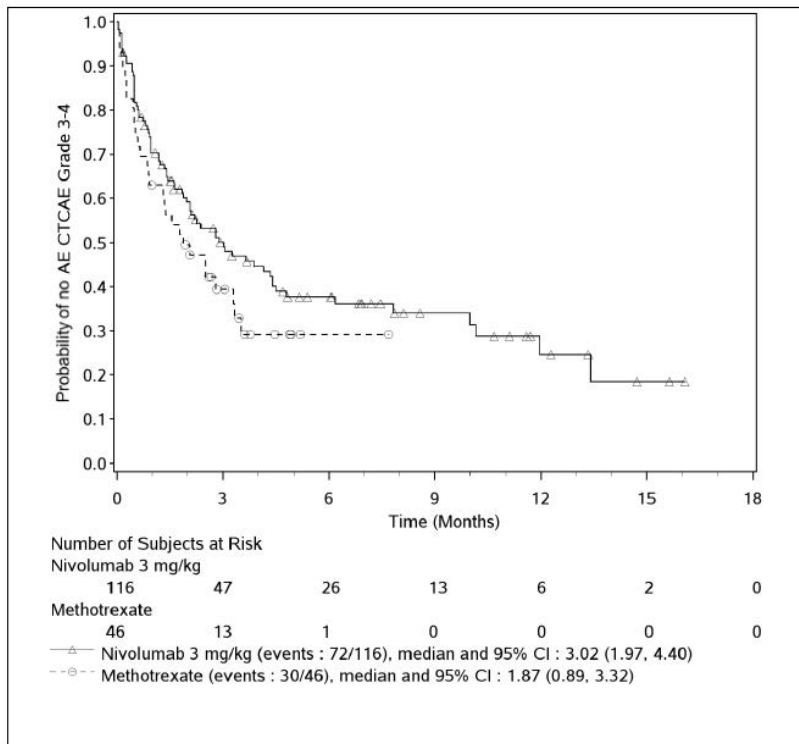


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere UE CTCAE Grad 3–4 ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung (Methotrexat-Teilpopulation)

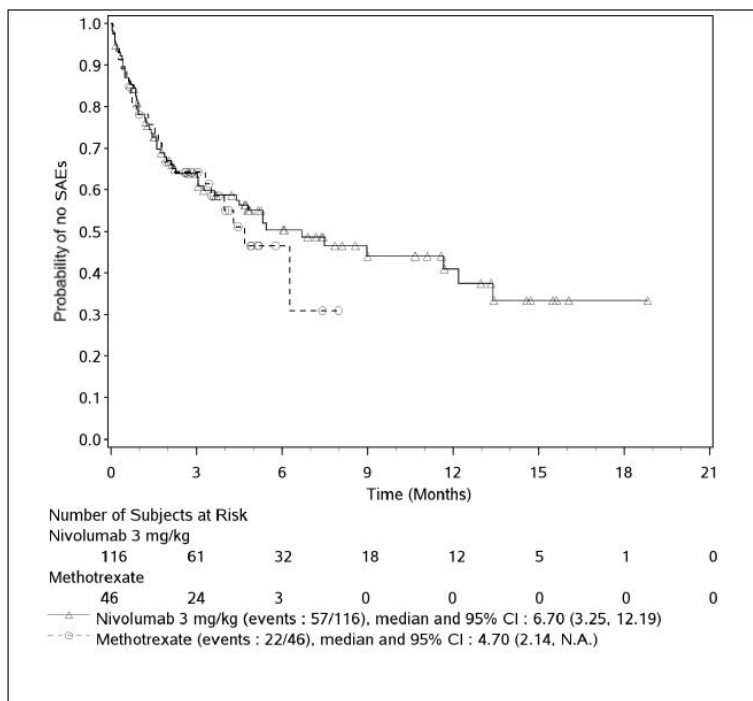


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SUE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung (Methotrexat-Teilpopulation)

Ergebnisse für die Subgruppenanalysen der Teilpopulation

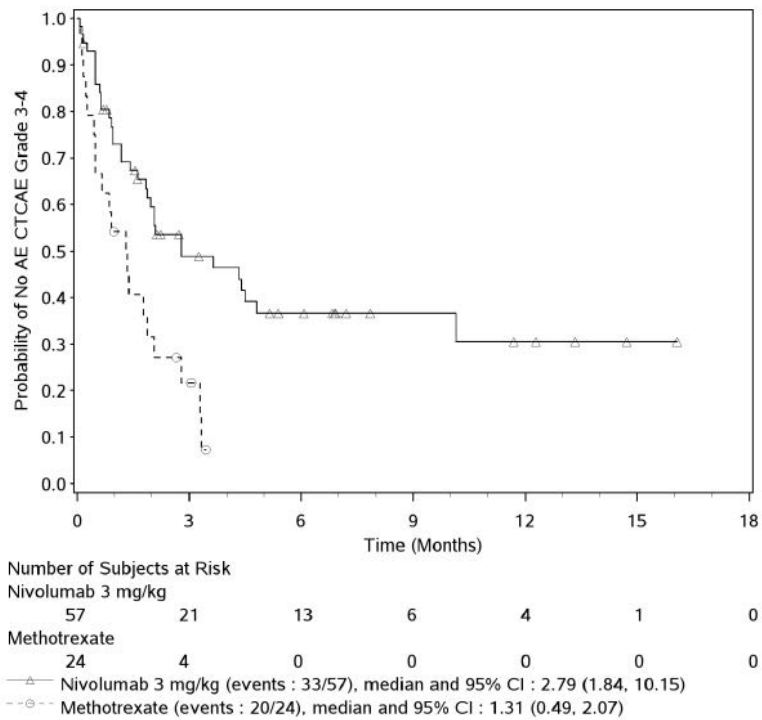


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve der Subgruppenanalysen für den Endpunkt schwere UE CTCAE Grad 3–4 ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung – Subgruppe Europa (Methotrexat-Teilpopulation)

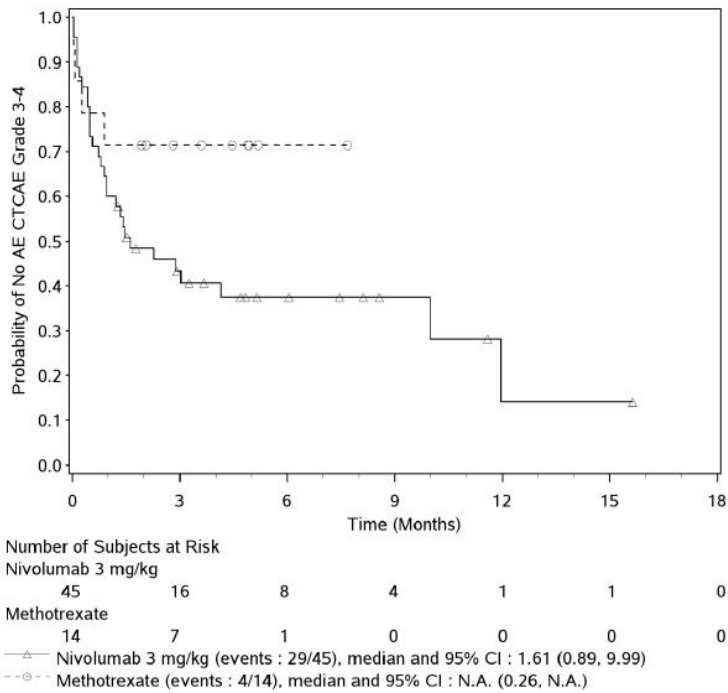


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve der Subgruppenanalysen für den Endpunkt schwere UE CTCAE Grad 3–4 ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung – Subgruppe Nordamerika (Methotrexat-Teilpopulation)

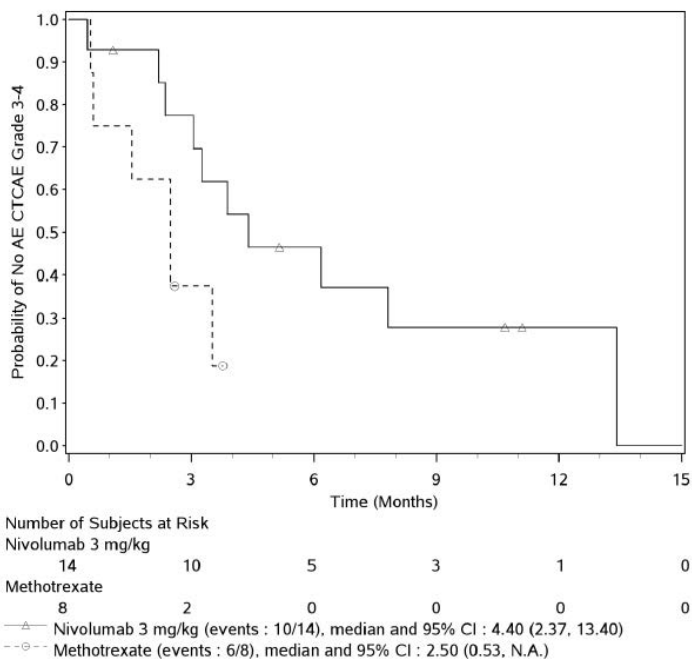


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve der Subgruppenanalysen für den Endpunkt schwere UE CTCAE Grad 3–4 ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung – Subgruppe Rest der Welt (Methotrexat-Teilpopulation)

Anhang B – Subgruppenanalysen der relevanten Teilpopulation

Nivolumab vs. Methotrexat

schwereUE_Region

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

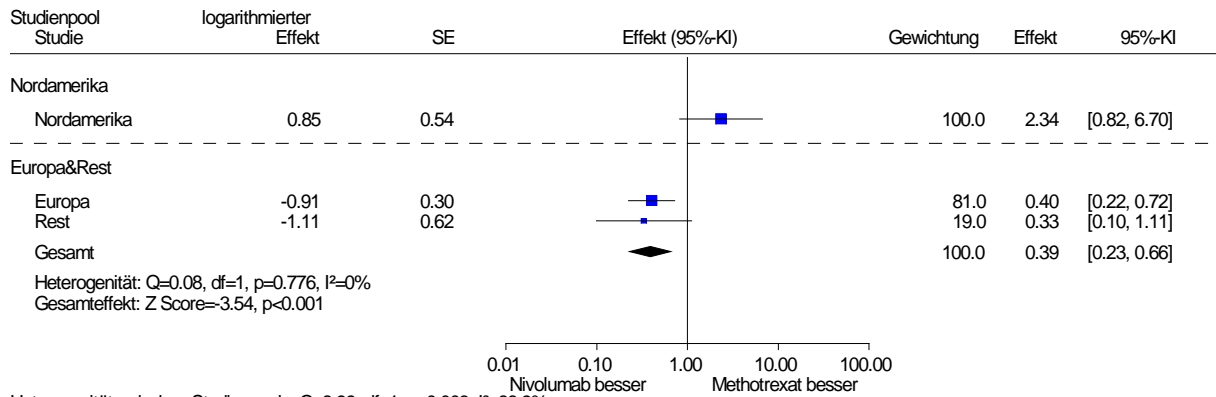


Abbildung 7: Forest Plot für aggregierte Subgruppen mit homogenen Effekten (Europa und Rest der Welt)

Anhang C – Ergebnisse der Gesamtpopulation

Tabelle 22: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes (Gesamtpopulation)

Studie Charakteristika Kategorie	Nivolumab	Therapie nach Wahl des Arztes
CA209-141	N ^a = 240	N ^a = 121
Alter [Jahre], MW (SD)	59,0 (10,15)	59,4 (11,00)
Geschlecht [w / m], %	17,9 / 82,1	14,9 / 85,1
Region n (%)		
Nordamerika	101 (42,1)	44 (36,4)
Europa	109 (45,4)	62 (51,2)
Rest der Welt	30 (12,5)	15 (12,4)
Ethnie n (%)		
weiß	196 (81,7)	104 (86,0)
schwarz / afroamerikanisch	10 (4,2)	3 (2,5)
asiatisch	29 (12,1)	14 (11,6)
andere	5 (2,1)	0
ECOG Performance Status n (%)		
0	49 (20,4)	23 (19,0)
1	189 (78,8)	94 (77,7)
≥ 2	1 (0,4)	3 (2,5)
unbekannt	1 (0,4)	1 (0,8)
Lokalisation des Primärtumors n (%)		
Mundhöhle	108 (45,0)	67 (55,4)
Pharynx	92 (38,3)	37 (30,6)
Larynx	34 (14,2)	14 (11,6)
andere	6 (2,5)	3 (2,5)
Krankheitsstadium n (%)		
III	24 (10,0)	10 (8,3)
IV	215 (89,6)	111 (91,7)
unbekannt	1 (0,4)	0
Raucher n (%)		
nie	39 (16,3)	31 (25,6)
früherer / aktuell	191 (79,6)	86 (71,1)
unbekannt	10 (4,2)	4 (3,3)
Vorheriger chirurgischer Eingriff		
ja	207 (86,3)	109 (90,1)
nein	33 (13,8)	12 (9,9)

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes (Gesamtpopulation) (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	Nivolumab	Therapie nach Wahl des Arztes
CA209-141	N ^a = 240	N ^a = 121
Vorherige Radiotherapie n (%)		
ja	216 (90,0)	114 (94,2)
nein	24 (10,0)	7 (5,8)
Vorherige Therapie mit Cetuximab lt. CRF		
ja	147 (61,3)	74 (61,2)
nein	93 (38,8)	47 (38,8)
Anzahl vorheriger systemischer Therapien, n (%)		
1	106 (44,2)	58 (47,9)
2	80 (33,3)	44 (36,4)
≥ 3	54 (22,5)	19 (15,7)
Anzahl vorheriger Chemotherapien im metastasierten Stadium		
0	128 (53,3)	62 (51,2)
1	74 (30,8)	37 (30,6)
2	27 (11,3)	13 (10,7)
≥ 3	11 (4,6)	9 (7,4)
Behandlungsrahmen der vorherigen systemischen Therapien ^b		
adjuvant	37 (15,4)	21 (17,4)
neo-adjuvant	17 (7,1)	16 (13,2)
primär	173 (72,1)	83 (68,6)
metastasiert	112 (46,7)	59 (48,8)
Therapieabbruch (2. Datenschnitt) ^{c, e} , n (%)	224 (93,3 ^d)	120 (99,2 ^d)
Studienabbruch, n (%)	9 (3,8)	4 (3,3)
<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b: Mehrfachnennungen möglich</p> <p>c: hauptsächlich aufgrund von Progression der Erkrankung (Nivolumab n = 181, Vergleichs-Arm n = 86) und aufgrund von Toxizität/UE (Nivolumab n = 28, Vergleichs-Arm n = 13)</p> <p>d: eigene Berechnung</p> <p>e: Patienten, die keine Studienmedikation erhalten haben: Nivolumab n = 4 (1,7 %), Vergleichs-Arm n = 10 (8,3 %), davon Rückzug der Einwilligungserklärung: Nivolumab n = 0, Vergleichs-Arm n = 6</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; CRF: Case Report Form; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; w: weiblich</p>		

Tabelle 23: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes (2. Datenschnitt) (Gesamtpopulation)

Studie	Nivolumab	Therapie nach Wahl des Arztes
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
CA209-141	N = 236 ^a	N = 111 ^a
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	1,9 [0; 24]	1,9 [0; 12]
Mittelwert (SD)	4,2 (5,1)	2,4 (2,1)
Beobachtungsdauer [Monate]	N = 240 ^b	N = 121 ^b
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	7,4 [0,0; 24,5]	4,9 [0,4; 23,9]
Mittelwert (SD)	8,5 (6,6)	6,6 (5,2)
Morbidität		k. A.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		k. A.
Nebenwirkungen		k. A.
a: Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation		
b: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten		
k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus		

Tabelle 24: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes (Gesamtpopulation)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab		Therapie nach Wahl des Arztes		Nivolumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Studie CA209-141					
Mortalität					
Gesamtüberleben	240	7,72 [5,68; 8,77] 184 (76,7)	121	5,06 [4,04; 6,24] 105 (86,8)	0,71 [0,55; 0,90]; 0,005
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und H&N35)	keine verwertbaren Daten ^c				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten ^c				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30	keine verwertbaren Daten ^c				
Nebenwirkungen^d					
UE (ergänzend dargestellt)	236	0,30 [0,20; 0,39] 228 (96,6)	111	0,16 [0,10; 0,26] 108 (97,3)	–
SUE	236	5,45 [3,29; 8,02] 123 (52,1)	111	3,98 [2,89; 5,88] 62 (55,9)	0,82 [0,60; 1,12]; 0,208
Schwere UE (CTCAE-Grad 3–4)	236	3,02 [2,00; 4,63] 143 (60,6)	111	1,74 [1,28; 2,10] 84 (75,7)	0,62 [0,47; 0,81]; < 0,001
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^e
Abbruch wegen UE	236	36 (15,3)	111	20 (18,0)	0,85 [0,51; 1,39]; 0,600
Spezifische UE^f					
Alopezie (UE)	236	2 (0,8)	111	14 (12,6)	0,07 [0,02; 0,29] < 0,001
Schleimhaut-entzündung (UE)	236	9 (3,8)	111	18 (16,2)	0,24 [0,11; 0,51] < 0,001
Neutropenie (schwere UE [CTCAE-Grad 3–4])	236	1 (0,4)	111	8 (7,2)	0,06 [0,01; 0,46] < 0,001

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes (Gesamtpopulation) (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab		Therapie nach Wahl des Arztes		Nivolumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes RR [95 %-KI]; p-Wert ^e
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Studie CA209-141					
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UE [CTCAE-Grad 3–4])	236	17 (7,2)	111	18 (16,2)	0,44 [0,24; 0,83]; 0,010
Pneumonitis ^g (UE)	236	4 (1,7 ^a)	111	2 (1,8)	0,94 [0,17; 5,06]; 0,992
Immunvermittelte UE	keine verwertbaren Daten ^h				
<p>a: Cox-Modell stratifiziert nach vorheriger Therapie mit Cetuximab lt. IVRS b: log-rank-Test stratifiziert nach vorheriger Therapie mit Cetuximab lt. IVRS c: keine verwertbaren Daten vorhanden; zu hoher Anteil an Patientinnen und Patienten (> 30 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden d: UE bis 100 Tage nach Behandlungsende außer Therapieabbruch wegen UE (bis 30 Tage nach Behandlungsende), ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung e: eigene Berechnung von: RR, KI (asymptotisch), p-Wert (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [9]]) f: UE bis 30 Tage nach Behandlungsende g: symptomatische Pneumonitis h: keine patientenrelevante Operationalisierung</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; IVRS: Sprachdialogsystem; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-H&N35: Quality of Life Questionnaire Head and Neck Cancer 35; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>					

Anhang D – Ergebnisse zu Nebenwirkungen inkl. Progression der Grunderkrankung**Ergebnisse für die relevante Teilpopulation**

Tabelle 25: Ergebnisse (Nebenwirkungen, Auswertung inklusive Progress der Grunderkrankung), 30 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Methotrexat

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab		Methotrexat		Nivolumab vs. Methotrexat HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Studie CA209-141					
Nebenwirkungen^c					
UE (ergänzend dargestellt)	116	0,26 [0,16; 0,39] 114 (98,3)	46	0,18 [0,07; 0,26] 44 (95,7)	–
SUE	116	3,06 [1,87; 7,49] 65 (56,0)	46	3,32 [1,68; 4,30] 26 (56,5)	0,87 [0,55; 1,38]; 0,544
Schwere UE (CTCAE-Grad 3–4)	116	2,79 [1,97; 4,14] 71 (61,2)	46	1,77 [0,89; 3,29] 28 (60,9)	0,67 [0,43; 1,05]; 0,079
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^d
Abbruch wegen UE	116	23 (19,8)	46	10 (21,7)	0,91 [0,47; 1,76]; 0,805
a: unstratifiziertes Cox-Modell b: unstratifizierter Log-rank-Test c: UE bis 30 Tage nach Behandlungsende, inklusive Erfassung des Progresses der Grunderkrankung d: eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [9]]) CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis vs.: versus					

Ergänzende Darstellung der Ergebnisse für die Gesamtpopulation

Tabelle 26: Ergebnisse (Nebenwirkungen, Auswertung inklusive Progress der Grunderkrankung), 30 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes (Gesamtpopulation)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab		Therapie nach Wahl des Arztes		Nivolumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Studie CA209-141					
Nebenwirkungen^c					
UE (ergänzend dargestellt)	236	0,26 [0,16; 0,36] 232 (98,3)	111	0,16 [0,10; 0,26] 109 (98,2)	–
SUE	236	3,19 [2,10; 5,52] 132 (55,9)	111	3,25 [1,97; 3,94] 65 (58,6)	0,86 [0,64; 1,16]; 0,321
Schwere UE (CTCAE-Grad 3–4)	236	2,89 [1,97; 4,40] 138 (58,5)	111	1,71 [1,28; 2,07] 81 (73,0)	0,59 [0,45; 0,79]; < 0,001
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^d
Abbruch wegen UE	236	55 (23,3)	111	25 (22,5)	1,03 [0,68; 1,57]; 0,886
<p>a: Cox-Modell stratifiziert nach vorheriger Therapie mit Cetuximab lt. IVRS b: log-rank-Test stratifiziert nach vorheriger Therapie mit Cetuximab lt. IVRS c: UE bis 30 Tage nach Behandlungsende, inklusive Erfassung des Progresses der Grunderkrankung d: eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [9]])</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; IVRS: Sprachdialogsystem; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis vs.: versus</p>					

Anhang E – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Häufige UE) Methotrexat-TeilpopulationTabelle 27: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm), 30 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Methotrexat

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 116	Methotrexat N = 46
CA209-141		
Gesamtrate UE	114 (98,3)	44 (95,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	71 (61,2)	30 (65,2)
Ermüderung	34 (29,3)	13 (28,3)
Fieber	16 (13,8)	8 (17,4)
Asthenie	15 (12,9)	10 (21,7)
Schleimhautentzündung	5 (4,3)	8 (17,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	67 (57,8)	25 (54,3)
Uebelkeit	28 (24,1)	15 (32,6)
Obstipation	21 (18,1)	8 (17,4)
Diarrhoe	19 (16,4)	5 (10,9)
Erbrechen	15 (12,9)	6 (13,0)
Dysphagie	14 (12,1)	4 (8,7)
Stomatitis	7 (6,0)	7 (15,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	54 (46,6)	10 (21,7)
Husten	16 (13,8)	1 (2,2)
Dyspnoe	14 (12,1)	3 (6,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	53 (45,7)	24 (52,2)
Appetit vermindert	20 (17,2)	7 (15,2)
Hyponatriämie	9 (7,8)	6 (13,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	48 (41,4)	20 (43,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	37 (31,9)	11 (23,9)
Nackenschmerzen	6 (5,2)	5 (10,9)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	37 (31,9)	16 (34,8)
Progression eines malignen Neoplasmas	26 (22,4)	10 (21,7)
Tumorschmerzen	9 (7,8)	5 (10,9)
Untersuchungen	36 (31,0)	14 (30,4)
Gewicht erniedrigt	13 (11,2)	6 (13,0)

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Häufige UE (in der SOC und im PT $\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm), 30 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Methotrexat (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 116	Methotrexat N = 46
CA209-141		
Gesamtrate UE	114 (98,3)	44 (95,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	34 (29,3)	6 (13,0)
Erkrankungen des Nervensystems	33 (28,4)	8 (17,4)
Kopfschmerz	12 (10,3)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	28 (24,1)	15 (32,6)
Anaemie	23 (19,8)	12 (26,1)
Psychiatrische Erkrankungen	20 (17,2)	9 (19,6)
Endokrine Erkrankungen	17 (14,7)	2 (4,3)
Hypothyreose	12 (10,3)	2 (4,3)
Gefaesserkrankungen	16 (13,8)	4 (8,7)
Herzerkrankungen	8 (6,9)	7 (15,2)
a: MedDRA Version 19.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 28: Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm), 30 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Methotrexat

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 116	Methotrexat N = 46
CA209-141		
Gesamtrate SUE	65 (56,0)	26 (56,5)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	27 (23,3)	12 (26,1)
Progression eines malignen Neoplasmas	26 (22,4)	10 (21,7)
Tumorschmerzen	1 (0,9)	2 (4,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	17 (14,7)	5 (10,9)
Aspirationspneumonie	4 (3,4)	1 (2,2)
Dyspnoe	3 (2,6)	1 (2,2)
Haemoptoe	2 (1,7)	0 (0)
Kehlkopfoedem	1 (0,9)	1 (2,2)
Hypoxie	0 (0)	1 (2,2)
Atemnot	0 (0)	1 (2,2)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	16 (13,8)	6 (13,0)
Pneumonie	4 (3,4)	0 (0)
Infektion der unteren Atemwege	2 (1,7)	1 (2,2)
Lungeninfektion	2 (1,7)	1 (2,2)
Sepsis	2 (1,7)	1 (2,2)
Harnwegsinfektion	2 (1,7)	0 (0)
Wundinfektion	2 (1,7)	0 (0)
Zellulitis	0 (0)	1 (2,2)
Infektion im Zusammenhang mit einem medizinischen Gerat	0 (0)	2 (4,3)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	9 (7,8)	1 (2,2)
Mangelernaehrung	2 (1,7)	0 (0)
Dehydratation	1 (0,9)	1 (2,2)
Hypernatraemie	0 (0)	1 (2,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (5,2)	3 (6,5)
Dysphagie	1 (0,9)	1 (2,2)
Abdominalschmerz	0 (0)	2 (4,3)
Uebelkeit	0 (0)	1 (2,2)

(Fortsetzung)

Tabelle 28: Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm), 30 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Methotrexat (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 116	Methotrexat N = 46
CA209-141		
Gesamtrate SUE	65 (56,0)	26 (56,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (4,3)	5 (10,9)
Fieber	1 (0,9)	2 (4,3)
Asthenie	0 (0)	1 (2,2)
Unwohlsein	0 (0)	1 (2,2)
Multiorgandysfunktions-syndrom	0 (0)	1 (2,2)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (2,6)	1 (2,2)
Schwindelgefuehl	0 (0)	1 (2,2)
Herzerkrankungen	2 (1,7)	2 (4,3)
Vorhofflattern	1 (0,9)	1 (2,2)
kardiovaskulaere Erkrankung	0 (0)	1 (2,2)
Augenerkrankungen	1 (0,9)	1 (2,2)
Sehschaerfe vermindert	0 (0)	1 (2,2)
Untersuchungen	1 (0,9)	1 (2,2)
Thrombozytenzahl vermindert	0 (0)	1 (2,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0)	2 (4,3)
Anaemie	0 (0)	2 (4,3)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0 (0)	1 (2,2)
Vertigo	0 (0)	1 (2,2)
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0)	1 (2,2)
Agoraphobie	0 (0)	1 (2,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0)	1 (2,2)
akute Nierenschaedigung	0 (0)	1 (2,2)
a: MedDRA Version 19.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 29: Häufige schwere UE mit CTCAE 3–4 (in der SOC und im PT ≥ 3 %, selektiert auf Basis der Darstellung der UE jeglicher Grade in der SOC und im PT ≥ 5 %, in mindestens einem Studienarm), 30 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Methotrexat

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 116	Methotrexat N = 46
CA209-141		
Gesamtrate UE mit CTCAE 3–4^b	62 (53,4)	24 (52,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (6,9)	6 (13,0)
Ermuedung	4 (3,4)	3 (6,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (7,8)	4 (8,7)
Dysphagie	4 (3,4)	1 (2,2)
Stomatitis	2 (1,7)	2 (4,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	19 (16,4)	4 (8,7)
Dyspnoe	6 (5,2)	2 (4,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	20 (17,2)	10 (21,7)
Hyperkalzaemie	4 (3,4)	1 (2,2)
Hyponatriaemie	4 (3,4)	4 (8,7)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	15 (12,9)	6 (13,0)
Pneumonie	4 (3,4)	0 (0)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	7 (6,0)	4 (8,7)
Progression eines malignen Neoplasmas	6 (5,2)	4 (8,7)
Untersuchungen	9 (7,8)	4 (8,7)
Alaninaminotransferase erhoeht	0 (0)	2 (4,3)
Thrombozytenzahl vermindert	0 (0)	2 (4,3)
Erkrankungen des Nervensystems	8 (6,9)	2 (4,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	8 (6,9)	7 (15,2)
Anaemie	7 (6,0)	4 (8,7)
Neutropenie	0 (0)	3 (6,5)
Gefaesserkrankungen	4 (3,4)	1 (2,2)
a: MedDRA Version 19.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
b: Patientinnen und Patienten, die nach Ereignis mit Schweregrad 3 oder 5 ein UE vom CTCAE-Grad 5 haben, sind vermutlich nicht enthalten.		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 30: Häufige Abbrüche wegen UE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm), 30 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Methotrexat

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 116	Methotrexat N = 46
CA209-141		
Gesamtrate Abbruch wegen UE	23 (19,8)	10 (21,7)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	10 (8,6)	2 (4,3)
Progression eines malignen Neoplasmas	9 (7,8)	2 (4,3)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	2 (1,7)	1 (2,2)
Sepsis	0 (0)	1 (2,2)
Untersuchungen	2 (1,7)	2 (4,3)
Alaninaminotransferase erhoeht	0 (0)	1 (2,2)
Leberenzym erhoeht	0 (0)	1 (2,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (1,7)	1 (2,2)
Kehlkopfoedem	0 (0)	1 (2,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,9)	1 (2,2)
Glossodynie	0 (0)	1 (2,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,9)	1 (2,2)
Unwohlsein	0 (0)	1 (2,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (0,9)	1 (2,2)
Fistel	0 (0)	1 (2,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0)	1 (2,2)
Anaemie	0 (0)	1 (2,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0 (0)	1 (2,2)
Ausschlag	0 (0)	1 (2,2)
a: MedDRA Version 19.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang F – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Häufige UE) Gesamtpopulation

Tabelle 31: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm), 30 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes (Gesamtpopulation)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 236	Therapie nach Wahl des Arztes N = 111
CA209-141		
Gesamtrate UE	232 (98,3)	109 (98,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	139 (58,9)	73 (65,8)
Uebelkeit	50 (21,2)	34 (30,6)
Diarrhoe	43 (18,2)	26 (23,4)
Obstipation	37 (15,7)	20 (18,0)
Dysphagie	29 (12,3)	15 (13,5)
Erbrechen	27 (11,4)	14 (12,6)
Stomatitis	10 (4,2)	12 (10,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	138 (58,5)	78 (70,3)
Ermuedung	67 (28,4)	37 (33,3)
Fieber	34 (14,4)	16 (14,4)
Asthenie	25 (10,6)	25 (22,5)
Schleimhautentzündung	9 (3,8)	18 (16,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	115 (48,7)	46 (41,4)
Husten	35 (14,8)	10 (9,0)
Dyspnoe	35 (14,8)	12 (10,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	112 (47,5)	56 (50,5)
Appetit vermindert	46 (19,5)	22 (19,8)
Hyponatriaemie	23 (9,7)	14 (12,6)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	102 (43,2)	56 (50,5)
Untersuchungen	82 (34,7)	33 (29,7)
Gewicht erniedrigt	31 (13,1)	16 (14,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	70 (29,7)	31 (27,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	69 (29,2)	40 (36,0)
trockene Haut	12 (5,1)	12 (10,8)
Alopezie	2 (0,8)	14 (12,6)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	67 (28,4)	34 (30,6)
Progression eines malignen Neoplasmas	46 (19,5)	23 (20,7)

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm), 30 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes (Gesamtpopulation) (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 236	Therapie nach Wahl des Arztes N = 111
CA209-141		
Gesamtrate UE	232 (98,3)	109 (98,2)
Erkrankungen des Nervensystems	64 (27,1)	35 (31,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	63 (26,7)	45 (40,5)
Anaemie	48 (20,3)	39 (35,1)
Psychiatrische Erkrankungen	39 (16,5)	20 (18,0)
Gefaesserkrankungen	34 (14,4)	16 (14,4)
Endokrine Erkrankungen	28 (11,9)	6 (5,4)
Herzerkrankungen	18 (7,6)	14 (12,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	26 (11,0)	13 (11,7)
Augenerkrankungen	18 (7,6)	12 (10,8)
a: MedDRA Version 19.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 32: Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm), 30 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes (Gesamtpopulation)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 236	Therapie nach Wahl des Arztes N = 111
CA209-141		
Gesamtrate SUE	132 (55,9)	65 (58,6)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	50 (21,2)	25 (22,5)
Progression eines malignen Neoplasmas	46 (19,5)	23 (20,7)
Tumorschmerzen	1 (0,4)	2 (1,8)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	39 (16,5)	21 (18,9)
Pneumonie	11 (4,7)	2 (1,8)
Atemwegsinfektion	5 (2,1)	1 (0,9)
Sepsis	5 (2,1)	3 (2,7)
Lungeninfektion	4 (1,7)	3 (2,7)
Harnwegsinfektion	4 (1,7)	0 (0)
Infektion der unteren Atemwege	3 (1,3)	3 (2,7)
Infektion im Zusammenhang mit einem medizinischen Gerat	0 (0)	2 (1,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	36 (15,3)	12 (10,8)
Dyspnoe	9 (3,8)	1 (0,9)
Aspirationspneumonie	8 (3,4)	2 (1,8)
respiratorische Insuffizienz	4 (1,7)	0 (0)
Pleuraerguss	2 (0,8)	3 (2,7)
Atemnot	1 (0,4)	2 (1,8)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	19 (8,1)	3 (2,7)
Appetit vermindert	4 (1,7)	1 (0,9)
Dehydratation	3 (1,3)	1 (0,9)
Hyperkalzaemie	3 (1,3)	1 (0,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	12 (5,1)	10 (9,0)
Abdominalschmerz	2 (0,8)	2 (1,8)
Dysphagie	2 (0,8)	3 (2,7)
Diarrhoe	1 (0,4)	3 (2,7)

(Fortsetzung)

Tabelle 32: Häufige SUE (in der SOC und im PT $\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm), 30 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes (Gesamtpopulation) (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 236	Therapie nach Wahl des Arztes N = 111
CA209-141		
Gesamtrate SUE	132 (55,9)	65 (58,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	11 (4,7)	12 (10,8)
Fieber	3 (1,3)	4 (3,6)
Asthenie	1 (0,4)	2 (1,8)
Unwohlsein	0 (0)	2 (1,8)
Erkrankungen des Nervensystems	7 (3,0)	5 (4,5)
Schwindelgefühl	0 (0)	2 (1,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0)	3 (2,7)
Anaemie	0 (0)	2 (1,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6 (2,5)	2 (1,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (0,8)	2 (1,8)
Gefaesserkrankungen	5 (2,1)	2 (1,8)
Herzerkrankungen	6 (2,5)	5 (4,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	3 (1,3)	0 (0)
Untersuchungen	3 (1,3)	1 (0,9)
a: MedDRA Version 19.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 33: Häufige schwere UE mit CTCAE 3–4 (in der SOC und im PT ≥ 3 %, selektiert auf Basis der Darstellung der UE jeglicher Grade in der SOC und im PT ≥ 5 %, in mindestens einem Studienarm), 30 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes (Gesamtpopulation)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 236	Therapie nach Wahl des Arztes N = 111
CA209-141		
Gesamtrate UE mit CTCAE 3–4^b	113 (47,9)	69 (62,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	20 (8,5)	12 (10,8)
Dysphagie	8 (3,4)	4 (3,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	17 (7,2)	18 (16,2)
Ermuedung	8 (3,4)	7 (6,3)
Asthenie	5 (2,1)	5 (4,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	40 (16,9)	12 (10,8)
Dyspnoe	13 (5,5)	2 (1,8)
Pleuraerguss	2 (0,8)	5 (4,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	38 (16,1)	21 (18,9)
Appetit vermindert	3 (1,3)	4 (3,6)
Hyponatraemie	11 (4,7)	9 (8,1)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	36 (15,3)	19 (17,1)
Pneumonie	11 (4,7)	1 (0,9)
Lungeninfektion	4 (1,7)	4 (3,6)
Untersuchungen	20 (8,5)	9 (8,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (0,8)	6 (5,4)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	15 (6,4)	11 (9,9)
Progression eines malignen Neoplasmas	11 (4,7)	10 (9,0)
Erkrankungen des Nervensystems	11 (4,7)	6 (5,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	24 (10,2)	20 (18,0)
Anaemie	15 (6,4)	10 (9,0)
Neutropenie	1 (0,4)	8 (7,2)
<p>a: MedDRA Version 19.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: Patientinnen und Patienten, die nach Ereignis mit Schweregrad 3 oder 5 ein UE vom CTCAE-Grad 5 haben, sind vermutlich nicht enthalten. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Tabelle 34: Häufige Abbrüche wegen UE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm), 30 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 236	Therapie nach Wahl des Arztes N = 111
CA209-141		
Gesamtrate UE	55 (23,3)	25 (22,5)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	20 (8,5)	5 (4,5)
Progression eines malignen Neoplasmas	18 (7,6)	5 (4,5)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	6 (2,5)	3 (2,7)
Pneumonie	3 (1,3)	2 (1,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6 (2,5)	5 (4,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (1,7)	3 (2,7)
Untersuchungen	4 (1,7)	3 (2,7)
Alaninaminotransferase erhoehrt	0 (0)	2 (1,8)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (1,7)	0 (0)
Herzerkrankungen	3 (1,3)	1 (0,9)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	3 (1,3)	0 (0)
Gefaesserkrankungen	3 (1,3)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (0,8)	3 (2,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0)	2 (1,8)
a: MedDRA Version 19.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA uebernommen MedDRA: Medizinisches Woerterbuch fuer Aktivitaeten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwuenshtes Ereignis; vs.: versus		

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

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Dietrich, Christoph F.	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	nein	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Anonym, Bundes- verband der Kelhkopf- operierten e. V., Bonn	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein	nein

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

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

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