

IQWiG-Berichte – Nr. 556

**Nivolumab
(Plattenepithelkarzinom des
Kopf-Hals-Bereichs) –
2. Addendum zum Auftrag A17-24**

Addendum

Auftrag: G17-10
Version: 1.0
Stand: 26.10.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Nivolumab (Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs) –
2. Addendum zum Auftrag A17-24

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

09.10.2017

Interne Auftragsnummer:

G17-10

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG:

- Christopher Kunigkeit
- Miriam Luhn
- Anja Schwalm

Schlagwörter: Nivolumab, Karzinom – Plattenepithel-, Kopf- und Halstumoren, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords: Nivolumab, Carcinoma – Squamous Cell, Head and Neck Neoplasms, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|-----------|
| Abkürzungsverzeichnis..... | iv |
| 1 Hintergrund..... | 1 |
| 2 Bewertung..... | 2 |
| 2.1 Zusätzliche Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers | 2 |
| 2.2 Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV- Zielpopulation..... | 7 |
| 2.3 Zusammenfassung und Schlussfolgerung..... | 8 |
| 3 Literatur | 9 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| 5-FU | 5-Fluorouracil |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | gesetzliche Krankenversicherung |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| NCCN | National Comprehensive Cancer Network |
| PFS | progressionsfreies Überleben |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| SGB | Sozialgesetzbuch |

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 09.10.2017 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A17-24 (Nivolumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Nivolumab ist unter anderem als Monotherapie zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs bei Erwachsenen mit einer Progression während oder nach einer platinhaltigen Therapie indiziert [2].

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Bewertung von Nivolumab wurden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) mit seiner Stellungnahme vom 22.09.2017 [3] ergänzende Berechnungen zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation an den G-BA übermittelt, die über die Angaben im Dossier hinausgehen [4]. In der Dossierbewertung wurden Patientengruppen mit einem unterschiedlichen Ausmaß des Zusatznutzens identifiziert [1]. Der pU hat in seiner Stellungnahme daraufhin Angaben zu deren Anteilen bezogen auf die Patientenzahl in der gesamten GKV-Zielpopulation eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens neu vorgelegten Herleitung der Patientenzahlen für die unterteilte Population beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beschließt der G-BA.

2 Bewertung

2.1 Zusätzliche Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Im Dossier des pU sind Angaben zur Anzahl der Erwachsenen mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs mit einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie enthalten (964 bis 6852 Patientinnen und Patienten) [4]. Dies entspricht der gesamten GKV-Zielpopulation von Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß der Fachinformation [2].

In der Dossierbewertung [1] wurden Patientengruppen mit einem unterschiedlichen Ausmaß des Zusatznutzens identifiziert in Abhängigkeit davon, ob die Progression

- während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer platinbasierten Therapie oder
- mehr als 6 Monate nach einer platinbasierten Therapie auftritt.

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in diesen Gruppen lagen keine Angaben im Dossier vor [4].

In seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pU zur Ergänzung der Angaben im Dossier eine Berechnung des Anteils der platinrefraktären Patientinnen und Patienten (Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer platinbasierten Therapie) bezogen auf die gesamte GKV-Zielpopulation eingereicht [3]. Für die Anteilsberechnung zieht er dabei insgesamt 7 Publikationen heran, die sich auf 6 randomisierte Studien zu verschiedenen platinhaltigen Therapieregimen beziehen [5-11].

Darstellung der neu vorgelegten Berechnung

Den Anteil platinrefraktärer Patientinnen und Patienten leitet der pU analog der Herleitung der gesamten Zielpopulation im Dossier [4] über die folgenden beiden Patientengruppen ab:

- Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs, die vor Progression in dieses Stadium eine platinbasierte Vortherapie erhalten haben (Patientengruppe 1) und
- Patientinnen und Patienten mit erstmaliger platinbasierter Therapie im rezidierten oder metastasierten Stadium, die anschließend oder währenddessen eine Progression erleiden (Patientengruppe 2).

Der pU ermittelt unterschiedliche Anteilswerte platinrefraktärer Patientinnen und Patienten in den beiden genannten Gruppen. Auf dieser Grundlage bestimmt er – unter Berücksichtigung der Patientenzahlen aus dem Dossier – den entsprechenden auf die Gesamtpopulation bezogenen Anteil. Im Folgenden wird zunächst die Ermittlung der gruppenspezifischen Anteile beschrieben.

Bestimmung des Anteils platinrefraktärer Patientinnen und Patienten in Patientengruppe 1

Für die Patientengruppe mit einer platinbasierten Vortherapie vor Progression in das rezidierte / metastasierte Stadium zieht der pU zur Identifikation von Studien, die seiner Ansicht nach für die Abschätzung des Anteils geeignet sind, die Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) heran [12]. Er sieht basierend auf dieser Leitlinie für die 1. betrachtete Patientengruppe eine Chemoradiotherapie als die relevante Behandlung an. Der pU schließt Studien aus, die vor 2007 publiziert wurden, in denen nur eine Tumorentität betrachtet wird, die keine Angaben zur Progression 6 Monate nach Therapieende enthalten oder die in Zusammenhang mit einer negativen Empfehlung zitiert werden.

Auf Basis dieses Vorgehens berücksichtigt der pU 6 Publikationen [5-9,11]. Diese beziehen sich auf 5 verschiedene Studien zu Kombinationen von Chemo- und Strahlentherapien. Der pU berücksichtigt nach eigener Aussage für die Anteilsermittlung nur die Patientinnen und Patienten in Studienarmen mit in Deutschland zugelassenen Chemotherapeutika.

2 Studien betrachten eine simultane Chemoradiotherapie [7,8]. 1 davon bezieht sich auf zwischen Februar 2000 und Mai 2007 eingeschlossene Teilnehmerinnen und Teilnehmer in den Ländern Belgien und Frankreich [7]. Der pU bezieht Patientinnen und Patienten aus 2 Therapiearmen daraus in seine Anteilsermittlung ein. Dies umfasst jeweils eine Therapie mit den Wirkstoffen Carboplatin und 5-Fluorouracil (5-FU) – zum einen im Rahmen einer konventionellen Chemoradiotherapie, zum anderen kombiniert mit einer höher dosierten Strahlentherapie. Die andere Quelle betrachtet eine Studie in den USA und Deutschland, in der im Zeitraum August 2004 bis Dezember 2008 Teilnehmerinnen und Teilnehmer eingeschlossen wurden [8]. Dieser Publikation entnimmt der pU Daten zu Patientinnen und Patienten im Studienarm mit einer Kombination aus Bestrahlung und einer Cisplatin-Monotherapie.

Eine weitere Studie in den USA untersucht eine (adjuvante) simultane Chemoradiotherapie nach einer Resektion an zwischen September 1995 und April 2000 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten [9,11]. Es liegen 2 Publikationen dazu vor. Eine bezieht sich auf einen Datenschnitt im Juni 2003 [11]. Es liegt zudem eine weitere Auswertung des Datensatzes mit dem Stand August 2010 vor [9]. Die Behandlung im Anschluss an die Operation umfasst im berücksichtigten Studienarm eine Bestrahlung kombiniert mit einer Cisplatin-Monotherapie.

Die 5. Quelle bezieht sich auf eine Studie in den USA, Kanada, Argentinien und Europa zu einer Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Chemoradiotherapie [5]. Der Studieneinschluss erfolgte zwischen Mai 1999 und Dezember 2003. Der pU bezieht Patientinnen und Patienten aus beiden Studienarmen in seine Anteilsermittlung ein. Die Induktionschemotherapie erfolgt dabei entweder nur mit einer Kombination aus Cisplatin und 5-FU oder zusätzlich dazu mit Docetaxel. An die Induktion schließt sich in beiden Fällen eine Bestrahlung mit simultaner Gabe von Carboplatin an.

Die 6. Quelle ist eine Publikation zu einer in 15 europäischen Ländern durchgeführten Studie, in der eine Induktionschemotherapie gefolgt von einer Strahlentherapie betrachtet wurde [6]. Patientinnen und Patienten wurden zwischen April 1999 und März 2002 eingeschlossen. Der pU nutzt beide Therapiearme aus der Untersuchung. Wie zuvor beinhaltet die Induktion entweder eine Kombination aus Cisplatin und 5-FU oder zusätzlich dazu mit Docetaxel. Daran schließt sich hier allerdings in beiden Fällen ausschließlich eine Strahlentherapie an.

Die Anzahl der Teilnehmerinnen und Teilnehmer in den berücksichtigten Therapiearmen aus den verschiedenen Studien liegt zwischen 75 [8] und 280 [7]. Der pU bestimmt aus den einbezogenen Publikationen eine Spanne für den Anteil der platinrefraktären Patientinnen und Patienten, woraus er für die weiteren Berechnungen den Mittelwert heranzieht.

Dazu schätzt er für die 8 verschiedenen Therapiearme zunächst mithilfe einer Software und den vorliegenden Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben (PFS) beziehungsweise das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben monatliche Daten für die relativen Anteile der noch unter Risiko stehenden Teilnehmerinnen und Teilnehmer. Für die Studie, aus deren Publikationen der pU Daten nur zum krankheitsfreien Überleben anstatt zum PFS heranzieht [9,11], gibt er an, dass die Definition des krankheitsfreien Überlebens vergleichbar mit der des PFS war. Daraus leitet der pU absolute Zahlen der noch unter Risiko stehenden Personen bezogen auf die Studienpopulation in Monat 0 (Beginn der platinhaltigen Therapie) und entsprechende Ereignisraten ab. Die Ereignisse umfassen im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben entweder eine Progression oder den Tod (PFS-Ereignis) und hinsichtlich des Gesamtüberlebens lediglich den Tod. Der pU ermittelt sowohl die kumulative Anzahl der Ereignisse im Verlauf, als auch die je Monat neu hinzukommenden Ereignisse. Anschließend trifft der pU die Annahme, dass Patientinnen und Patienten mit einer Progression in die Zweitlinientherapie übergehen. Auf Basis des zuvor ermittelten Anteils der relativ unter Risiko stehenden Personen für das Ereignis Tod und der absoluten Anzahl der Personen, die im Verlauf noch kein PFS-Ereignis erlitten haben – also der Personen, die hinsichtlich PFS noch unter Risiko stehen – bestimmt der pU die Anzahl der monatlich neu hinzukommenden Todesfälle. Diese Anzahl subtrahiert er von den monatlich neu hinzukommenden PFS-Ereignissen. Laut pU ergibt sich somit die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem neuen Progressionsereignis je Monat. Diese betrachtet er im Anschluss kumulativ im Zeitverlauf.

Auf diese Weise ermittelt der pU die kumulative Anzahl der Personen mit Progression 6 Monate nach Abschluss der Therapie für die verschiedenen Studienarme. Zur Bestimmung des Therapieendes berücksichtigt der pU das jeweilige Studiendesign sowie die in den Studien beobachtete Therapiedauer, sofern diese Angabe verfügbar ist. Die erhaltene Anzahl der Progressionen teilt er anschließend jeweils durch die kumulative Anzahl der Progressionen über den gesamten Betrachtungszeitraum der Studie. Der gesamte Betrachtungszeitraum variiert in den Studien zwischen 54 und 78 Monaten [5,6]. Auf Grundlage des beschriebenen Vorgehens ergeben sich verschiedene Anteilswerte für die platinrefraktären Patientinnen und Patienten in den betrachteten Therapiearmen. Die Spanne

der berechneten Anteilswerte liegt laut pU zwischen 43 % und 70 %. Daraus leitet er einen Mittelwert von 56,5 % ab.

Bestimmung des Anteils platinrefraktärer Patientinnen und Patienten in Patientengruppe 2

Hinsichtlich der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit erstmaliger platinbasierter Therapie im rezidierten oder metastasierten Stadium und anschließender Progression stützt der pU die Berechnung des platinrefraktären Anteils auf die Publikation, die auch im Dossier für die Berechnung des Progressionsanteils insgesamt herangezogen wird [10]. Es handelt sich dabei um die EXTREME-Studie, die sich auf mehrere europäische Länder bezieht und im Zeitraum Dezember 2004 bis Dezember 2006 442 Patientinnen und Patienten einschloss, von denen 222 mit folgendem Behandlungsschema behandelt wurden: Cetuximab in Kombination mit 5-FU und Cisplatin oder Carboplatin.

Die Auswahl der Studie begründet der pU damit, dass das EXTREME-Schema die bevorzugte platinbasierte Therapieoption für das rezidierte oder metastasierte Stadium darstellt. Um dies zu stützen, führt der pU einerseits die bereits im Dossier zitierte Klinikbefragung [13] und andererseits die Behandlungsempfehlungen aus 2 Leitlinien zu Kopf-Hals-Tumoren [12,14] sowie 1 Leitlinie zum Mundhöhlenkarzinom an [15].

Der pU wählt das gleiche oben beschriebene Vorgehen der Berechnung auf Basis der Kaplan-Meier-Kurven für PFS und Gesamtüberleben. Der gesamte Betrachtungszeitraum beträgt in der hier betrachteten Studie 60 Monate [10]. Der pU ermittelt einen Anteil von 90 % platinrefraktärer Patientinnen und Patienten.

Bestimmung des Anteils platinrefraktärer Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation

Um auf Basis der Anteile in den beiden Patientengruppen den Anteil platinrefraktärer Patientinnen und Patienten in der gesamten Zielpopulation zu bestimmen, greift der pU auf die jeweilige gesamte Patientenzahl für die beiden Gruppen des Dossiers zurück [4]:

- Anzahl der Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs mit platinbasierter Vortherapie vor Progression in dieses Stadium (Patientengruppe 1): 865 bis 3660
- Anzahl der Patientinnen und Patienten mit erstmaliger platinbasierter Therapie im rezidierten oder metastasierten Stadium, die anschließend oder währenddessen eine Progression erleiden (Patientengruppe 2): 245 bis 4221

Er überträgt die zuvor berechneten Anteilswerte platinrefraktärer Patientinnen und Patienten (56,5 % für Gruppe 1 und 90 % für Gruppe 2) auf diese Patientenzahlen. Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 86,9 % aus dem Dossier [4] ergeben sich laut pU insgesamt 616 bis 5093 Patientinnen und Patienten mit einer Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer platinbasierten Therapie (platinrefraktär). Bezogen auf die gesamte GKV-Zielpopulation, die laut den Angaben des pU im Dossier 964 bis 6852

Erwachsene mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs mit einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie umfasst [4], entspricht dies einem Anteil von 64 % bis 74 % platinrefraktärer Patientinnen und Patienten.

Dementsprechend wäre auf Basis der Berechnungen des pU in der gesamten GKV-Zielpopulation von einem Patientenanteil von 26 % bis 36 % mit einer Progression mehr als 6 Monate nach einer platinbasierten Therapie auszugehen.

Bewertung der neu vorgelegten Berechnung

Es handelt sich im vorliegenden Anwendungsgebiet um eine heterogene Patientenpopulation, die sich aus Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten und Therapiesituationen zusammensetzt. Für die betrachtete Zielpopulation stehen keine öffentlich zugänglichen epidemiologischen Daten zu Verfügung. Daher ist es nachvollziehbar, dass der pU die erforderlichen Angaben aus verschiedenen Quellen ableitet. Das Vorgehen zur Anteilsermittlung wurde vom pU in der schriftlichen Stellungnahme [3] im Wesentlichen transparent beschrieben. Das Vorgehen weist jedoch methodische Schwächen auf, die zu Unsicherheit führen. Im Folgenden werden die wesentlichen kritischen Aspekte diskutiert.

Die Anteilsermittlung des pU beruht auf 7 Publikationen zu 6 verschiedenen randomisierten Studien [5-11]. Die Studien beziehen sich auf verschiedene Länder und weisen spezifische Ein- und Ausschlusskriterien sowie teilweise eine mangelnde Aktualität auf. Daher ist die Übertragbarkeit auf den aktuellen Versorgungsalltag in Deutschland fraglich.

Des Weiteren hat der pU die Daten zu PFS beziehungsweise krankheitsfreiem Überleben und Gesamtüberleben für die verschiedenen Therapiearme mittels Software aus den jeweiligen Kaplan-Meier-Kurven abgeleitet. Das Vorgehen des pU zur Anteilsberechnung führt zu Unsicherheit, da auf diese Weise Zensierungen keine Berücksichtigung finden. Außerdem unterscheidet sich zwischen den herangezogenen Studien der verfügbare Gesamtbetrachtungszeitraum. Da jeweils der Progressionsanteil 6 Monate nach Therapieende auf den entsprechenden Anteil für den gesamten Betrachtungszeitraum übertragen wird, stellt dies einen weiteren Unsicherheitsfaktor dar.

Hinsichtlich der Anteilsberechnung in Patientengruppe 1 ist grundsätzlich zu begrüßen, dass der pU verschiedene Tumorentitäten und die in Deutschland zugelassenen platinhaltigen Therapieregime berücksichtigt, die in der NCCN-Leitlinie empfohlen werden [12]. Wie der pU im Dossier selbst angibt [4], ist die Quantifizierung von Progressionen unter platinhaltigen Regimen schwierig, da diese Bestandteil verschiedener Therapiesituationen sein können (z. B. adjuvante oder neoadjuvante Therapie sowie unterschiedliche Kombinationen mit einer Bestrahlung). Es stehen außerdem verschiedene Behandlungsschemata für die zu betrachtenden Therapiesituationen zur Verfügung. Der pU berücksichtigt sowohl verschiedene simultane Chemoradiotherapien (darunter auch adjuvante Therapieoptionen) als auch verschiedene Induktionschemotherapien mit anschließender Radio- oder Chemoradiotherapie.

Es besteht dennoch eine gewisse Unsicherheit darüber, ob die berücksichtigten Therapieoptionen das Versorgungsgeschehen angemessen repräsentieren.

Darüber hinaus ist nicht nachvollziehbar, weshalb der pU für die Behandlungsdauer einer platinhaltigen Induktionschemotherapie gefolgt von einer reinen Strahlentherapie [6], das Therapieende der anschließenden Strahlentherapie ansetzt. Für die vorliegende Anteilsberechnung ist das Ende der platinhaltigen Therapie relevant. Bei Berücksichtigung des Therapieendes der platinhaltigen Chemotherapie läge der Anteil der platinrefraktären Patientinnen und Patienten dennoch im unteren Bereich der vom pU für die gesamte Patientengruppe 1 angegebenen Spanne von 43 % bis 70 %.

Mit Bezug auf die Anteilsermittlung für Patientengruppe 2 erscheint es nachvollziehbar, dass der pU auf das EXTREME-Schema zurückgreift. Dennoch führt auch dies zu Unsicherheit. Exemplarisch ist dafür die vom pU selbst zitierte Klinikbefragung zu nennen, die andeutet, dass ein relevanter Teil der Patientinnen und Patienten in der betrachteten Therapiesituation ein anderes Behandlungsschema erhält [13].

Bei der Bestimmung des Anteils platinrefraktärer Patientinnen und Patienten bezogen auf die gesamte GKV-Zielpopulation ist methodisch nicht nachvollziehbar, weshalb der pU für Patientengruppe 1 den Mittelwert des Anteils (56,5 %) anstelle der von ihm ermittelten Spanne (43 % bis 70 %) ansetzt – insbesondere, weil dabei die Verteilung der Patientinnen und Patienten auf die verschiedenen Therapieregime und -situationen unberücksichtigt bleibt. Die Berücksichtigung der Anteilsspanne würde der vorliegenden Unsicherheit besser Rechnung tragen. Nach eigener Berechnung ergäbe diese Anpassung eine breitere Spanne der Anzahl platinrefraktärer Patientinnen und Patienten von 515 bis 5528 in der gesamten GKV-Zielpopulation. Bezogen auf die Angaben im Dossier [4] entspräche dies einem Anteil von 53 % bis 81 % mit einer Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer platinbasierten Therapie. Der Patientenanteil mit einer Progression nach mehr als 6 Monaten nach einer platinbasierten Therapie läge somit zwischen 19 % und 47 % bezogen auf die gesamte GKV-Zielpopulation. Diese Anteile sind aufgrund der zuvor beschriebenen Unsicherheiten lediglich als Annäherung zu verstehen.

2.2 Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU teilt die Einschätzung, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im Dossier [4] mit Unsicherheit behaftet ist. Dies äußert sich laut pU in der Angabe einer entsprechend breiten Spanne.

Es ist darauf hinzuweisen, dass der pU auch für die in der schriftlichen Stellungnahme eingereichte Anteilsermittlung auf die unsicheren Angaben aus dem Dossier zurückgreift, indem er die neu berechneten Anteilswerte auf die darin enthaltenen Patientenzahlen überträgt. Da diesbezüglich in der schriftlichen Stellungnahme keine Anpassungen vorgenommen wurden, treffen die in der Dossierbewertung geäußerten Kritikpunkte weiterhin zu [1]. Dies schließt zum einen die Übertragung des auf Neuerkrankungen bezogenen Anteils

mit einem Rezidiv oder einer Metastasierung im Krankheitsverlauf auf die 5-Jahres-Prävalenz von Kopf-Hals-Tumoren ein. Zum anderen ist die Unsicherheit bezüglich des angesetzten Anteils für Patientinnen und Patienten mit einer platinbasierten Therapie im rezidierten oder metastasierten Stadium sowie bezüglich des Progressionsanteils zu nennen.

Der Einbezug der Patientenzahlen aus dem Dossier in der vorliegenden Anteilsberechnung führt somit zu weiterer Unsicherheit, da bereits die berechnete Anzahl in den beiden berücksichtigten Patientengruppen mit Unsicherheit behaftet ist.

2.3 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Das Vorgehen des pU zur Berechnung des Anteils der platinrefraktären Patientinnen und Patienten bezogen auf die gesamte GKV-Zielpopulation ist im Wesentlichen transparent beschrieben, weist aber methodische Schwächen auf. Unsicherheit ergibt sich insbesondere, weil die Übertragbarkeit der herangezogenen Studien und Repräsentativität der berücksichtigten Therapieoptionen im Hinblick auf den Versorgungsalltag in Deutschland fraglich ist. Außerdem bleiben beim methodischen Vorgehen des pU bei der Anteilsberechnung auf Basis von PFS und Gesamtüberleben Zensierungen unberücksichtigt. Darüber hinaus beziehen sich die Anteile auf Studien mit unterschiedlicher Gesamtbetrachtungsdauer. Ein zusätzlicher Unsicherheitsfaktor besteht darin, dass der pU für die Berechnung des Anteils in der gesamten GKV-Zielpopulation auf die Anzahl in den Patientengruppen aus dem Dossier zurückgreift. Diese Angaben wurden in der entsprechenden Dossierbewertung ebenfalls als unsicher eingeschätzt [1].

Vor dem Hintergrund der eingeschränkten Datenlage und der mit dem Vorgehen des pU verbundenen Unsicherheit wird empfohlen, die vom pU für Patientengruppe 1 ermittelte Anteilsspanne anstelle des Mittelwerts zu berücksichtigen. Für den Anteil platinrefraktärer Patientinnen und Patienten in der gesamten GKV-Zielpopulation würde dies zu einer breiteren Spanne führen, die der vorliegenden Unsicherheit besser Rechnung trägt. Durch die Anpassung der Berechnung ergäbe sich ein Anteil von 53 % bis 81 % mit einer Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer platinbasierten Therapie. Entsprechend läge der Anteil mit einer Progression nach mehr als 6 Monaten nach einer platinbasierten Therapie zwischen 19 % und 47 %. Diese Anteile sind allerdings aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten lediglich als Annäherung zu verstehen.

3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 30.08.2017 [Zugriff: 06.09.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 533). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-24_Nivolumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Bristol-Myers Squibb. OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionlösung: Fachinformation [online]. 06.2017 [Zugriff: 13.10.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Bristol-Myers Squibb. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 533: Nivolumab (Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-24. [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/294/#tab/stellungnahmeverfahren> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (Opdivo): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3 G; Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs mit einer Progression während oder nach einer Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 24.05.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1947/2017-05-24_Modul3G_Nivolumab.pdf.
5. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, Mickiewicz E, Winquist E, Gorbounova V et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(17): 1705-1715.
6. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(17): 1695-1704.
7. Bourhis J, Sire C, Graff P, Gregoire V, Maingon P, Calais G et al. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(2): 145-153.
8. Haddad R, O'Neill A, Rabinowits G, Tishler R, Khuri F, Adkins D et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(3): 257-264.

9. Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Saxman SB et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84(5): 1198-1205.
10. 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.
11. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004; 350(19): 1937-1944.
12. National Comprehensive Cancer Network. Head and neck cancers: version 2.2017 [online]. In: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). 08.05.2017. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
13. Laban S, Kimmeyer J, Knecht R, Hoffmann TK, Busch CJ, Veit JA et al. Palliative Behandlungsstandards für Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich: Umfrage bezüglich der klinischen Routine in deutschsprachigen Ländern. *HNO* 2016; 64(7): 487-493.
14. Gregoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Felip E. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl 5): v184-v186.
15. Leitlinienprogramm Onkologie. Mundhöhlenkarzinom: Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms [online]. 2012. URL: http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/S3-Mundhoehlenkarzinom-OL-Langversion.pdf.