

IQWiG-Berichte – Nr. 501

**Nivolumab
(klassisches Hodgkin-Lymphom) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A16-76
Version: 1.0
Stand: 30.03.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Nivolumab (klassisches Hodgkin-Lymphom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

19.12.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-76

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:

- Richard F. Schlenk, Nationales Centrum für Tumorerkrankungen, NCT Trial Center, Heidelberg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater 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:

- Stefan Kobza
- Wolfram Groß
- Ulrich Grouven
- Thomas Kaiser
- Marco Knellingen
- Miriam Luhn
- Ulrike Seay
- Corinna ten Thoren

Schlagwörter: Nivolumab, Hodgkin-Krankheit, Nutzenbewertung

Keywords: Nivolumab, Hodgkin Disease, Benefit Assessment

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
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	6
2.3 Fragestellung 1: Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation infrage kommen	6
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 1)	6
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1).....	7
2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 1).....	7
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1).....	8
2.4 Fragestellung 2: Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation infrage kommen	8
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 2)	8
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 2).....	12
2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 2).....	12
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2).....	12
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	12
2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	14
2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 F, Abschnitt 3.1)	14
2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 F).....	14
2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	14
2.6.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	15
2.6.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	15
2.6.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	15
2.6.2.3.2 Studienpool	18
2.6.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	19

2.6.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	19
2.6.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	19
2.6.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	19
2.6.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	19
2.6.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	19
2.6.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	20
2.6.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	21
2.6.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	21
2.6.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	21
2.6.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	21
2.6.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	21
3	Kosten der Therapie	22
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 F, Abschnitt 3.2)	22
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	22
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	22
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	22
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	25
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 F, Abschnitt 3.3)	25
3.2.1	Behandlungsdauer	26
3.2.2	Verbrauch	26
3.2.3	Kosten.....	26
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	27
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	27
3.2.6	Versorgungsanteile	28
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	28
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	30
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	30

4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	30
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	31
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	32
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	33
5	Literatur	35
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	39

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab.....	3
Tabelle 3: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	5
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab.....	6
Tabelle 5: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	13
Tabelle 6: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	30
Tabelle 7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	31
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	32

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASCT	autologe Stammzelltransplantation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BV	Brentuximab Vedotin
cHL	Classical Hodgkin Lymphoma (klassisches Hodgkin-Lymphom)
DRG	Diagnosis Related Groups
DRST	Deutsches Register für Stammzelltransplantation
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HDCT	Hochdosischemotherapie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KI	Konfidenzintervall
NLPHL	noduläres Lymphozyten-prädominantes Hodgkin-Lymphom
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SCT	Stammzelltransplantation
SGB	Sozialgesetzbuch
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 19.12.2016 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, 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 dieser Bewertung 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 Stellungnahmeverfahren 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 Anhang. 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 2.5	<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 2.6	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 F, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 F (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 F, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 F, 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	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, 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 erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 19.12.2016 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV).

Aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergeben sich für die vorliegende Nutzenbewertung 2 Fragestellungen (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation infrage kommen	<ul style="list-style-type: none">▪ allogene Stammzelltransplantation oder <ul style="list-style-type: none">▪ HDCT gefolgt von ASCT (Hochdosismotherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation)
2	Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation infrage kommen	<ul style="list-style-type: none">▪ Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.
ASCT: autologe Stammzelltransplantation; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss;
HDCT: Hochdosismotherapie; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Bewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse zu Fragestellung 1 (Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation infrage kommen)

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zum Vergleich von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Da keine direkt vergleichenden randomisierten Studien vorliegen, führte der pU eine Informationsbeschaffung für RCT für indirekte Vergleiche, für nicht randomisierte vergleichende Studien sowie für weitere Untersuchungen durch. Der pU gibt an, auf allen Evidenzstufen keine geeigneten Vergleichsdaten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert zu haben. Somit liegen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab bei Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation (SCT) infrage kommen, vor.

Da der pU im Dossier keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab bei Patienten, die für eine weitere SCT infrage kommen, vorlegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Ergebnisse zu Fragestellung 2 (Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation infrage kommen)

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine RCT zum Vergleich von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Da keine direkt vergleichenden randomisierten Studien vorliegen, führte der pU eine Informationsbeschaffung für RCT für indirekte Vergleiche, für nicht randomisierte vergleichende Studien sowie für weitere Untersuchungen durch. Auf Basis der Suchergebnisse identifizierte der pU weitere Untersuchungen, die er für die Nutzenbewertung heranzieht. Dies sind für Nivolumab die beiden einarmigen Studien CA209-205 und CA209-039 sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie die retrospektive Studie Cheah 2016. Der auf dieser Basis durchgeführte Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Maßgeblich hierfür sind folgende Gründe:

- Zum einen ist die Eignung der vom pU vorgelegten Studien zu Nivolumab fraglich. Der Grund hierfür ist, dass die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien die Populationen nicht auf Patienten beschränken, die nicht für eine weitere SCT infrage kommen. Der pU legt keine Daten vor, aus denen hervorgeht, dass diese Patienten nicht für eine weitere SCT geeignet waren.
- Zum anderen bestehen hinsichtlich der Studie Cheah 2016 begründete Zweifel, dass sie für Fragestellung 2 geeignet ist. Es lässt sich ableiten, dass ein relevanter Teil der Patienten die erforderliche Vorbehandlung (ASCT gefolgt von einer Behandlung mit BV)

nicht erhielt. Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, dass für einen Teil der Patienten der Studie Cheah 2016 eine weitere SCT noch infrage kam. Auch wurde ein relevanter Teil der Patienten mit im Anwendungsgebiet nicht zugelassenen Wirkstoffen behandelt.

Ungeachtet der fehlenden Eignung des vom pU vorgelegten Vergleichs liegen nicht für alle patientenrelevanten Endpunkte Auswertungen zum Vergleich zwischen Nivolumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Zudem liegen die vom pU präsentierten Effekte aus dem Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien nicht in einer Größenordnung, dass sie nicht mehr allein als durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar anzusehen wären.

Da der pU im Dossier insgesamt keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab bei Patienten, die für eine weitere SCT nicht infrage kommen, vorlegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation infrage kommen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ allogene Stammzelltransplantation oder ▪ HDCT gefolgt von ASCT (Hochdosischemotherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation) 	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation infrage kommen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien 	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.
 ASCT: autologe Stammzelltransplantation; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss;
 HDCT: Hochdosischemotherapie; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV).

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen 2 Patientengruppen unterschieden. Für die Bewertung ergeben sich hieraus 2 Fragestellungen, deren jeweilige Indikation und zweckmäßige Vergleichstherapie in Tabelle 4 dargestellt sind.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation infrage kommen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ allogene Stammzelltransplantation oder ▪ HDCT gefolgt von ASCT (Hochdosischemotherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation)
2	Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation infrage kommen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.
 ASCT: autologe Stammzelltransplantation; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss;
 HDCT: Hochdosischemotherapie; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Bewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Fragestellung 1: Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation infrage kommen

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 1)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Nivolumab (Stand zum 18.10.2016)
- bibliografische Recherche zu Nivolumab (letzte Suche am 18.10.2016)
- Suche in Studienregistern zu Nivolumab (letzte Suche am 17.10.2016)

- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 18.10.2016)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 17.10.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Nivolumab (letzte Suche am 23.01.2017)

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zum Vergleich von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Da keine direkt vergleichenden randomisierten Studien vorliegen, führte der pU eine Informationsbeschaffung für RCT für indirekte Vergleiche, für nicht randomisierte vergleichende Studien sowie für weitere Untersuchungen durch. Der pU gibt an, auf allen Evidenzstufen keine geeigneten Vergleichsdaten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert zu haben. Somit liegen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab bei Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation (SCT) infrage kommen, vor.

Obwohl der pU keine Vergleichsdaten vorlegt, sieht er dennoch einen Vorteil von Nivolumab. Er argumentiert, dass es unter einer Therapie mit Nivolumab zu einem Überlebensvorteil sowie zu einer klinisch relevanten Verbesserung komme. Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.6.2.8.2).

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1)

Der pU legt für Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach einer ASCT und Behandlung mit BV, die für eine weitere SCT infrage kommen, keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 1)

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach einer ASCT und Behandlung mit BV, die für eine weitere SCT infrage kommen, keine Daten vorlegt, ist ein Zusatznutzen von Nivolumab für diese Patienten nicht belegt.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1)

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt.

2.4 Fragestellung 2: Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation infrage kommen

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 2)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Nivolumab (Stand zum 18.10.2016)
- bibliografische Recherche zu Nivolumab (letzte Suche am 18.10.2016)
- Suche in Studienregistern zu Nivolumab (letzte Suche am 17.10.2016)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 18.10.2016)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 17.10.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Nivolumab (letzte Suche am 23.01.2017)

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine RCT zum Vergleich von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Da keine direkt vergleichenden randomisierten Studien vorliegen, führte der pU eine Informationsbeschaffung für RCT für indirekte Vergleiche, für nicht randomisierte vergleichende Studien sowie für weitere Untersuchungen durch. Auf Basis der Suchergebnisse identifizierte der pU weitere Untersuchungen, die er für die Nutzenbewertung heranzieht.

Dies sind für Nivolumab die beiden einarmigen Studien CA209-205 [3] und CA209-039 [4] sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie die retrospektive Studie Cheah 2016 [5]. Der auf dieser Basis durchgeführte Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet.

Weitere Untersuchungen zu Nivolumab

Die Studie CA209-205 ist die Zulassungsstudie von Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet. Bei der Studie CA209-039 handelt es sich um eine Dosisfindungsstudie.

Beide Studien sind einarmig, offen, nicht vergleichend und multizentrisch angelegt. In die Studie CA209-205 wurden Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom nach nicht erfolgreicher ASCT eingeschlossen. Der pU legt die Daten einer Teilpopulation von 137 Patienten vor, deren Vorbehandlung eine ASCT mit nachfolgender Behandlung mit BV umfasste. Bei dieser Teilpopulation lag dem Anwendungsgebiet [6] entsprechend zum Studieneinschluss ein Versagen der letzten Behandlung oder ein Rückfall oder Fortschreiten der Krankheit vor.

In die Studie CA209-039 wurden Patienten mit verschiedenen behandlungsrefraktären malignen hämatologischen Erkrankungen eingeschlossen. Der pU legt die Daten einer Teilpopulation von 15 Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom vor, deren Vorbehandlung eine ASCT mit nachfolgender Behandlung mit BV umfasste. Auch diese Patienten waren refraktär oder wiesen ein Rezidiv auf.

Eignung für Fragestellung 2 unklar

Insgesamt legt der pU Daten zu 153 Patienten vor, die mit Nivolumab behandelt wurden. Allerdings ist unklar, ob diese Patienten der Population der Fragestellung 2 entsprechen (Patienten, die nicht für eine weitere SCT infrage kommen). Der Grund hierfür ist, dass die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien die Populationen nicht auf Patienten beschränken, die nicht für eine weitere SCT infrage kommen. Der pU legt keine Daten vor, aus denen hervorgeht, dass diese Patienten nicht für eine weitere SCT geeignet waren.

Studienpool potenziell unvollständig

Der pU hat die einarmige japanische Phase-II-Studie JapicCTI-142755 ([7,8], N = 17) nicht in seinen Studienpool eingeschlossen. Es ist unklar, ob die in die Studie eingeschlossenen Patienten die Zulassungskriterien für Nivolumab erfüllen (ASCT und nachfolgende Behandlung mit BV) und ob sie der Fragestellung 2 entsprechend nicht für eine weitere SCT geeignet sind (siehe Abschnitt 2.6.2.3.1). Wegen dieser Unsicherheit ist der Studienpool potenziell unvollständig.

Weitere Untersuchungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU identifiziert als weitere Untersuchung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie die retrospektive Beobachtungsstudie Cheah 2016. In diese wurden Patienten eingeschlossen, die

- die histologisch bestätigte Diagnose klassisches Hodgkin-Lymphom aufwiesen,
- wegen eines Rezidivs oder wegen Refraktärität zwischen Juni 2007 und Januar 2015 am MD Anderson Cancer Center (Houston, Texas, USA) mit BV behandelt wurden,
- eine Krankheitsprogression zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Behandlung mit BV aufwiesen und
- nach Krankheitsprogression mit einer individuellen Therapiestrategie behandelt wurden.

Die in der Publikation zur Studie Cheah 2016 berichteten Ergebnisse sind für die Fragestellung 2 nicht verwertbar. Dies wird im Folgenden erläutert.

Eignung der Population der Studie Cheah 2016 für die Bearbeitung der Fragestellung ist nicht gewährleistet

Der pU weist nicht nach, dass die Population der Studie Cheah 2016 für Fragestellung 2 geeignet ist. Im Gegenteil liegen begründete Zweifel an der Eignung der Population für Fragestellung 2 vor. Dies betrifft maßgeblich 2 Aspekte. Es ist zum einen unklar, wie viele der Patienten die erforderliche Vorbehandlung (ASCT gefolgt von einer Behandlung mit BV) erhielten. Zum anderen ist unklar, inwieweit für die Patienten der Studie Cheah 2016 keine weitere SCT mehr infrage kam.

Der Publikation Cheah 2016 ist nicht eindeutig zu entnehmen, wie viele der eingeschlossenen Patienten zum Zeitpunkt der Behandlung mit BV bereits eine ASCT erhalten hatten. Im Text der Publikation findet sich lediglich die Angabe, dass 66 von 97 eingeschlossenen Patienten zum Zeitpunkt der 2. Remission eine ASCT erhielten. Dies entspräche einem Anteil von 68 % der eingeschlossenen Patienten. Im Abstrakt ist angegeben, dass 100 Patienten in die Studie eingeschlossen worden seien und von diesen bei $n = 71$ eine ASCT vor der Behandlung mit BV durchgeführt worden sei. Daraus lässt sich ableiten, dass mindestens 29 % der Patienten keine ASCT vor einer Behandlung mit BV erhalten hatten, wobei der genaue Anteil unklar ist. Eine ASCT vor einer Behandlung mit BV ist Voraussetzung für die Behandlung mit Nivolumab und somit Einschlusskriterium für die vorliegende Fragestellung.

Gemäß den Angaben in der Publikation Cheah 2016 erfolgte bei 26 von 97 Patienten im Rahmen der Folgetherapien nach BV eine SCT ($n = 8$ erhielten eine ASCT und $n = 18$ eine allogene SCT). Somit ist nicht davon auszugehen, dass diese Patienten der vorliegenden Fragestellung (Patienten, die nicht für eine weitere SCT infrage kommen) zuzuordnen sind.

Nicht zugelassene Therapien in Cheah 2016

Der Publikation Cheah 2016 ist zu entnehmen, dass ein relevanter Teil der Patienten (mindestens 28 %) mit im Anwendungsgebiet nicht zugelassenen Wirkstoffen behandelt wurde, beispielsweise erhielten mindestens 15 Patienten Gemcitabin und mindestens 12 Patienten Bendamustin. Beide Wirkstoffe sind nicht im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen [9,10] und entsprechen somit nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der zufolge die Therapie unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus erfolgen soll.

Kein Nachweis der Ähnlichkeit der Studienpopulationen

Weder zu den Studien CA209-205 und CA209-039 noch zur Studie Cheah 2016 legt der pU Daten für die jeweils interessierende Teilpopulation vor (Patienten, die nach einer ASCT und anschließenden Behandlung mit BV refraktär waren oder ein Rezidiv aufwiesen und nicht für eine weitere SCT infrage kamen). Er weist daher nicht nach, dass die interessierenden Teilpopulationen dieser Studien ausreichend ähnlich sind.

Vom pU dargestellte Ergebnisse

Gesamtüberleben

Der pU zieht für den Endpunkt Gesamtüberleben einen Vergleich unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien (vom pU als „historischer Vergleich“ bezeichnet) zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Dabei handelt es sich um die Gesamtpopulation der Studie Cheah 2016 sowie die vom pU angeführten Teilpopulationen der Studien CA209-205 und CA209-039.

Der pU gibt an, dass sich mittels Cox proportionaler Hazards Regression ein Hazard Ratio von 0,25 mit einem 95 %-Konfidenzintervall (KI) von [0,14; 0,46] zugunsten von Nivolumab ergebe. Ungeachtet dessen, dass der vom pU durchgeführte Vergleich per se nicht geeignet ist (zur Begründung siehe oben), ist dieser Effekt nicht so groß, dass er nicht mehr allein als durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar anzusehen ist. Als Orientierung für einen nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen erkläraren beobachteten Effekt dient ein Signifikanzniveau von 1 % und ein Wert > 10 für das relative Risiko [11,12]. Der pU begründet seine Einschätzung, dass der von ihm dargestellte Effekt nicht allein durch eine Verzerrung im historischen Vergleich erklärbar sei, nicht weiter. Dieser Einschätzung wird daher nicht gefolgt.

B-Symptomatik

Für den Endpunkt Rückgangrate der B-Symptomatik präsentiert der pU ausschließlich Daten für die mit Nivolumab behandelten Patienten. Außerdem liegen für den überwiegenden Teil dieser Patienten keine Daten vor.

Der pU gibt an, dass es bei 87,5 % (95 %-KI [71,0 %; 96,5 %]) der Patienten mit B-Symptomatik zu Studienbeginn unter Nivolumab zu einem kompletten Rückgang gekommen sei. Diese Angaben beruhen auf der Auswertung von 32 Patienten der Studie CA209-205, die im Anwendungsgebiet zu Studienbeginn unter einer B-Symptomatik litten. Demnach litt die überwiegende Mehrheit der Patienten (106 von 138) zu Studienbeginn nicht unter einer B-Symptomatik. Ob bei diesen Patienten im Studienverlauf eine B-Symptomatik aufgetreten ist und gegebenenfalls wie sie verlaufen ist, adressiert der pU nicht.

Der pU argumentiert, dass sich aufgrund der Größe des Effekts trotz fehlender Daten für die zweckmäßige Vergleichstherapie insgesamt ein Vorteil von Nivolumab ergebe. Ungeachtet dessen, dass der vom pU durchgeführte Vergleich per se nicht geeignet ist (zur Begründung siehe oben), wird der Argumentation des pU nicht gefolgt.

Weitere patientenrelevante Endpunkte

Zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten (beispielsweise gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse) legt der pU keine Auswertungen zum Vergleich zwischen Nivolumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Fazit

Aus dem vom pU vorgelegten Vergleich einzelner Studienarme aus verschiedenen Studien lässt sich kein Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Es bestehen begründete Zweifel, dass die Studie zur Vergleichstherapie für Fragestellung 2 geeignet ist. Auch die Eignung der vom pU vorgelegten Studien zu Nivolumab ist fraglich.

Ungeachtet der fehlenden Eignung des vom pU vorgelegten Vergleichs liegen nicht für alle patientenrelevanten Endpunkte Auswertungen zum Vergleich zwischen Nivolumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Zudem liegen die vom pU präsentierten Effekte aus dem Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien nicht in einer Größenordnung, dass sie nicht mehr allein als durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar anzusehen wären.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 2)

Der pU legt für Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach einer ASCT und Behandlung mit BV, die für eine weitere SCT nicht infrage kommen, keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 2)

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach einer ASCT und Behandlung mit BV, die für eine weitere SCT nicht infrage kommen, keine relevanten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Nivolumab für diese Patienten nicht belegt.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2)

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU im Dossier für keine der beiden Fragestellungen geeignete Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegt, ist ein Zusatznutzen von Nivolumab nicht belegt.

Dieses Ergebnis weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der von ihm vorgelegten Daten für Patienten, die für eine weitere SCT infrage kommen, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen und für Patienten, die nicht für eine weitere SCT infrage kommen, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, mindestens aber beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation infrage kommen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ allogene Stammzelltransplantation oder ▪ HDCT gefolgt von ASCT (Hochdosischemotherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation) 	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation infrage kommen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien 	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.
 ASCT: autologe Stammzelltransplantation; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss;
 HDCT: Hochdosischemotherapie; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 F, Abschnitt 3.1)

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

Der pU benennt für Patienten, die für eine weitere SCT infrage kommen (Fragestellung 1), eine allogene SCT oder eine Hochdosischemotherapie (HDCT) gefolgt von einer ASCT als zweckmäßige Vergleichstherapie. Für Patienten die für eine weitere SCT nicht infrage kommen (Fragestellung 2), benennt er eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Vortherapien als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Damit folgt der pU der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Nachfolgend führt er jedoch aus, dass er die Unterteilung der Patientenpopulation angesichts der sehr geringen Patientenzahlen in dieser mehrfach vorbehandelten Therapiesituation als problematisch und nur begrenzt sinnvoll ansehe.

Des Weiteren weist der pU darauf hin, dass eine HDCT gefolgt von einer ASCT nur bei Patienten mit Spätrezidiv empfohlen werde, bei denen eine erste HDCT und ASCT zu einer ausreichend langen Remission geführt habe. Darüber hinaus seien bei Patienten, die nicht für eine weitere SCT infrage kommen, die meisten für Hodgkin-Lymphom zugelassenen Therapien keine Option. Teilweise seien sie in der Standardprimärtherapie gegeben worden, teils seien sie keine klinisch empfohlenen Therapien. Hingegen seien relevante klinische Optionen Off-Label.

Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt. Der maßgebliche Grund ist, dass die Ausführungen des pU nicht gegen die vom G-BA vorgenommene Unterteilung in 2 Patientengruppen mit unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien sprechen. Die Nutzenbewertung erfolgt daher für beide Fragestellungen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 F)

2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zu den vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien bei erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis klinischer Studien.

Den Ein- und Ausschlusskriterien des pU zur Identifikation relevanter Studien wird weitgehend gefolgt. Der Ausschluss zusätzlicher Analysen zu bereits identifizierten Studien

bleibt für die Nutzenbewertung ohne Konsequenz, da keine relevanten Studien identifiziert wurden (siehe Abschnitt 2.3.1 und Abschnitt 2.4.1). Hinsichtlich des Studientyps hat der pU seine Informationsbeschaffung zunächst auf RCT beschränkt. Da in der vorliegenden Indikation keine RCT mit Nivolumab vorliegen, hat er die Einschlusskriterien auf weitere Studientypen ausgeweitet.

2.6.2.2 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 F (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vorliegen (siehe Abschnitt 2.3 und Abschnitt 2.4), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.6.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.6.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 F (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.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT 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 nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in MEDLINE sowie Embase in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden.

Der pU hat in MEDLINE und Embase die Suchen jeweils stark eingeschränkt. Zum einen hat der pU mit „Non-Hodgkin-Krankheit“ verschlagwortete Publikationen mit einer NOT-Verknüpfung aus dem Suchergebnis ausgeschlossen. Zum anderen hat der pU einen Suchblock zu einer Vortherapie mit BV in der Suchstrategie verwendet und diesen mit dem Suchblock zur Indikation durch eine AND-Verknüpfung verbunden.

Darüber hinaus hat der pU in MEDLINE die Suche mit der Limitierung auf „Humans“ eingeschränkt. Aktuelle und noch nicht verschlagwortete Publikationen konnten dadurch vom pU nicht identifiziert werden [13]. Beispielsweise wurden so 3 der 6 im Studienpool des pU gelisteten Publikationen [3,5,14] mit der Recherche nicht erfasst.

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:

Es ist fraglich, ob die Suche im ICTRP Search Portal in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurde.

Der pU hat im ICTRP Search Portal die Advanced Search verwendet, die häufig keine ausreichende Sensitivität aufweist [15,16]. Durch diese Einschränkung wird beispielsweise ein Registereintrag (JapicCTI-142755) zu einer Studie, in der potenziell Patienten im Anwendungsgebiet behandelt wurden, nicht erfasst.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist aufgrund der beschriebenen Mängel 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. Dabei wurden für keine der 2 Fragestellungen relevante Studien zum direkten Vergleich von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis von RCT identifiziert.

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Die Informationsbeschaffung des pU für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT ist für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird deshalb nicht weiter betrachtet.

Nicht randomisierte vergleichende Studien

Die Informationsbeschaffung des pU zu nicht randomisierten vergleichenden Studien ist für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird deshalb nicht weiter betrachtet.

Weitere Untersuchungen

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU zu den weiteren Untersuchungen mit Nivolumab unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien hat der pU eine bibliografische Recherche durchgeführt. Diese verknüpft Suchblöcke zur Indikation und zu einer Vortherapie mit BV.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Die Gründe hierfür sind in der Kommentierung zum direkten Vergleich dargestellt.

Suche in Studienregistern

Zu bewertendes Arzneimittel

Der pU hat für das zu bewertende Arzneimittel in Studienregistern eine gemeinsame Suche für den direkten Vergleich auf Basis von RCT und einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien durchgeführt. Die Überprüfung der Suche in Studienregistern zum zu bewertenden Arzneimittel ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCT enthalten.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien hat der pU eine Suche in Studienregistern durchgeführt, die Suchblöcke zur Indikation und zu BV miteinander verknüpfte.

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

Es ist fraglich, ob die Suchen in ClinicalTrials.gov sowie ICTRP Search Portal in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden.

Der pU hat in ClinicalTrials.gov und ICTRP Search Portal Suchen zu einer Vortherapie mit BV in den interventionsbezogenen Suchfeldern der Advanced Search durchgeführt. Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle Studien im Anwendungsgebiet gefunden werden, die von potenzieller Relevanz für die Nutzenbewertung sind. Beispielsweise werden in ClinicalTrials.gov die Registereinträge (NCT02181738, NCT01592370) zu den vom pU als

relevant eingestuften Studien CA209-039 und CA209-205 mit diesem Vorgehen nicht gefunden. Darüber hinaus ist anzumerken, dass die Vortherapie mit BV in diesen Registereinträgen gar nicht adressiert wird (NCT01592370) beziehungsweise lediglich im Feld zu den Einschlusskriterien, das von der Standardsuche nicht durchsucht wird (NCT02181738).

Studienselektion

Der pU hat die bei der Überprüfung der Vollständigkeit des vorgelegten Studienpools identifizierte einarmige japanische Phase-II-Studie JapicCTI-142755 ([7,8], N = 17) zwar selbst in seiner bibliografischen Recherche identifiziert, aber nicht in seinen Studienpool eingeschlossen. Es ist unklar, ob die in die Studie eingeschlossenen Patienten die Zulassungskriterien erfüllen (ASCT und nachfolgende Behandlung mit BV). Darüber hinaus ist unklar, ob sie für eine weitere SCT geeignet sind (Fragestellung 1) oder nicht (Fragestellung 2). Dies bleibt für die Nutzenbewertung ohne Konsequenz, da der pU für Fragestellung 1 keine Daten vorgelegt hat und der vom pU vorgelegte Vergleich für Fragestellung 2 nicht geeignet ist.

Zusammenfassung

Die Prüfung und Bewertung der Informationsbeschaffung zu Nivolumab findet sich bei der Kommentierung zum direkten Vergleich. Die daraus resultierende Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ergab zusätzlich zu den vom pU identifizierten Studien eine weitere Studie (JapicCTI-142755), in der potenziell Patienten im Anwendungsgebiet behandelt wurden. Dies bleibt jedoch für die Nutzenbewertung ohne Konsequenz, da der pU ohnehin keine relevanten Daten vorgelegt hat (siehe Abschnitt 2.3.1 und Abschnitt 2.4.1).

Die Informationsbeschaffung des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen. Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da der pU für Fragestellung 1 keine Daten vorgelegt hat und der vom pU vorgelegte Vergleich für Fragestellung 2 nicht geeignet ist.

2.6.2.3.2 Studienpool

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

Der pU stellt in Modul 4 F den Studienpool für Fragestellung 1 (Patienten, die für eine weitere SCT infrage kommen) und Fragestellung 2 (Patienten, die für eine weitere SCT nicht infrage kommen) gemeinsam dar. Der pU hat für beide Fragestellungen keine RCT und auch keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zu Nivolumab in den Studienpool eingeschlossen. Der Studienpool des pU umfasst 5 einarmige Studien. Hierbei handelt es sich um 2 Studien zu Nivolumab (CA209-205 und CA209-039) und 3 Studien (Cheah 2016; Chen 2012 [17] und Chen 2014 [18]; Perrot 2016 [14]) zu anderen Therapien.

Für die Ableitung des Zusatznutzens zieht der pU die 2 Studien zu Nivolumab (CA209-205 und CA209-039) sowie die Studie Cheah 2016 heran. Nach Einschätzung des pU sind diese Studien für die Bearbeitung der Fragestellung 2 (Patienten, die für eine weitere SCT nicht infrage kommen) geeignet. Die vom pU vorgelegten Daten sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab nicht verwertbar (siehe Abschnitt 2.3.1 und Abschnitt 2.4.1).

Darüber hinaus schließt der pU zunächst 2 weitere Studien (Chen 2012 und Chen 2014; Perrot 2016) in seinen Studienpool ein, zieht diese im Folgenden jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Er begründet dies damit, dass die in die Studien eingeschlossenen Patienten nicht den Einschlusskriterien für die Nutzenbewertung entsprechen. Dieser Begründung wird gefolgt.

2.6.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

2.6.2.6 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.

2.6.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Die in Modul 4 F (Abschnitt 4.3.2.3) unter weitere Untersuchungen vorgelegten Ergebnisse sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach einer ASCT und Behandlung mit BV nicht relevant. Eine ausführliche Begründung findet sich in Abschnitt 2.4.1.

2.6.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.6.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Die Ausführungen des pU zur Studienqualität beziehen sich auf die einarmigen Studien CA209-205, CA209-039 sowie Cheah 2016.

Da die vom pU vorgelegten Daten für die Ableitung des Zusatznutzens nicht relevant sind (siehe Abschnitt 2.3.1 und Abschnitt 2.4.1), bleibt das Vorgehen des pU ohne Konsequenz und wird nicht weiter kommentiert.

2.6.2.8.2 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 F (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Fragestellung 1 (Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation infrage kommen)

Für Patienten, die für eine weitere SCT infrage kommen, legt der pU keine Daten vor. Dennoch leitet er in der Gesamtschau einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Nivolumab ab. Der pU führt aus, dass es bei Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom unter der Therapie mit Nivolumab zu statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserungen für viele Endpunkte komme. Der pU legt jedoch keine Daten zum Vergleich von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt.

Fragestellung 2 (Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation infrage kommen)

Für Patienten, die nicht für eine weitere SCT infrage kommen, beansprucht der pU einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, mindestens aber beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab. Er begründet dies mit dem Ergebnis zugunsten von Nivolumab für den Endpunkt Gesamtüberleben. Der Effekt sei nicht allein durch Verzerrung im historischen Vergleich erklärbar und werde als dramatisch angesehen. Für den Endpunkt Rückgangsrates der B-Symptomatik beansprucht der pU aufgrund der Größe des Effekts trotz fehlender Vergleichsdaten einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Für die Endpunkte Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit lasse sich aufgrund fehlender Vergleichsdaten kein formaler Zusatznutzen ableiten, die Daten unterstützten aber den Zusatznutzen. Die vom pU vorgelegten Daten sind jedoch nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.4.1).

2.6.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.6.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

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

Der pU gibt in Modul 4 F (Abschnitt 4.5.2) an, die Generierung von vergleichender Evidenz sei wegen der kleinen Zielpopulation erschwert. Des Weiteren gibt der pU an, eine Durchführung von RCT sei in Anbetracht der hochindividualisierten Therapie des klassischen Hodgkin-Lymphoms nach mehreren Vortherapien theoretisch möglich, aber in der Praxis kaum umsetzbar, da es nur wenige, schwer in homogene Gruppen zu fassende Patienten gebe und für diese wiederum multiple Studienarme notwendig wären. Dieser Argumentation wird nicht gefolgt. Je Fragestellung (Fragestellung 1: allogene SCT oder HDCT gefolgt von ASCT, Fragestellung 2: Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien) müssen nur 2 Gruppen gebildet werden. Der pU selbst zieht im Übrigen eine Studie mit einer individualisierten Therapie (Cheah 2016) zur Bewertung heran.

Aus den beschriebenen Gründen wird insgesamt der Argumentation des pU, die vorgelegte Evidenz stelle die bestmögliche zur Beantwortung der Fragestellung dar, nicht gefolgt. Davon unabhängig wird die vom pU vorgelegte Evidenz auf Eignung für die vorliegende Nutzenbewertung geprüft.

2.6.2.9.3 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.

2.6.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte entfällt, da für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab insgesamt keine verwertbaren Daten vorliegen.

3 Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das klassische Hodgkin-Lymphom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet gemäß der Fachinformation von Nivolumab als erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach einer ASCT und Behandlung mit BV [6].

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergibt sich eine Aufteilung der Zielpopulation in Abhängigkeit davon, ob die Patienten für eine weitere SCT infrage kommen oder nicht.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert den hohen Bedarf an neuen Therapieoptionen zur Behandlung des klassischen Hodgkin-Lymphoms, wenn die Patienten nach mehreren Vortherapien keine Remission erreicht oder ein Rezidiv entwickelt haben. Laut pU bestehen in dieser Therapiesituation keine etablierten Alternativen, die eine effektive Therapie bei gleichzeitig guter Verträglichkeit und einem Erhalt beziehungsweise der Verbesserung der Lebensqualität ermöglichen.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU leitet die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation über mehrere Schritte her:

- 1) Anzahl erwachsener Patienten mit klassischem Hodgkin- Lymphom, die eine ASCT erhalten haben beziehungsweise für eine ASCT infrage kommen

Zunächst ermittelt der pU die Anzahl der erwachsenen Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom, die eine ASCT erhalten haben. Diese setzt er als Untergrenze an. Dem Jahresbericht 2015 des Deutschen Registers für Stammzelltransplantation (DRST) [19] entnimmt der pU für das Jahr 2015 eine Anzahl von 175 durchgeführten ASCT als Ersttransplantationen bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom.

Auf Grundlage der altersgruppenspezifischen Neuerkrankungsfälle des Hodgkin-Lymphoms des Jahres 2012 laut Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) [20] ermittelt der pU einen Anteil der Patienten ab 20 Jahren von 90,2 %, den er zur Bestimmung der erwachsenen Patienten heranzieht. Da Nivolumab für Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom zugelassen ist [6] und somit Patienten mit einem nodulären Lymphozyten-prädominanten Hodgkin-Lymphom (NLPHL) nicht für eine Behandlung infrage kommen, reduziert der pU

die Zielpopulation zudem um den Anteil der Patienten mit einem NLPHL von 5 % [21]. Er geht somit von 150 ASCT pro Jahr bei erwachsenen Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom aus.

Zudem ermittelt der pU die Anzahl der erwachsenen Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom, die potenziell für eine ASCT infrage kommen. Diese setzt er als Obergrenze an. Die Grundlage bilden dabei die prognostizierte Anzahl von 2400 Neuerkrankungsfällen des Hodgkin-Lymphoms für das Jahr 2016 laut Robert Koch-Institut (RKI) [22]. Unter Berücksichtigung des Anteils der Patienten ab 20 Jahren (90,2 %) ergeben sich so 2165 Patienten. Auf Basis einer eigenen Prognose des pU durch Extrapolation der Neuerkrankungsfälle bei Patienten ab 20 Jahren zwischen den Jahren 1999 und 2012 laut ZfKD [20] ergeben sich zudem 2053 Patienten. Unter Berücksichtigung des Anteils der Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom (95 %) ermittelt er 1950 bis 2057 erwachsene Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom. Unter Verweis auf die Dossierbewertung und den Beschluss des G-BA zu BV aus dem Jahr 2013 [23,24] nimmt der pU an, dass 15 % der Patienten für eine ASCT infrage kommen, da bei ihnen ein Rezidiv nach Erstlinientherapie auftritt. Anschließend reduziert er die Patientenpopulation um den Anteil von 30 % der neu erkrankten erwachsenen Patienten mit Hodgkin-Lymphom über 65 Jahre [20], da diese gemäß Leitlinienempfehlung nicht für eine ASCT infrage kämen [25]. Somit ergeben sich laut pU pro Jahr 205 bis 216 erwachsene Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom, die für eine ASCT infrage kommen.

Insgesamt geht der pU von 150 bis 216 erwachsenen Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom aus, die eine ASCT erhalten haben beziehungsweise für eine ASCT infrage kommen.

2) Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach ASCT

Basierend auf einer Publikation zur AETHERA-Studie [26] geht der pU von einer progressionsfreien Überlebensrate nach autologer Ersttransplantation von 43 % bis 48 % nach 3 Jahren aus. Daher setzt er einen Anteil von 52 % bis 57 % an, um die Patienten zu bestimmen, die nach ASCT aufgrund einer Progression eine weitere Therapie, beispielsweise mit BV, benötigen. Daraus ergibt sich eine Spanne von 78 bis 123 erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach ASCT.

3) Patienten, die nach ASCT und Behandlung mit BV eine weitere Therapie benötigen

Anschließend ermittelt der pU den Anteil der Patienten mit einer rezidivierenden oder refraktären Erkrankung nach ASCT und Behandlung mit BV. Dem Dossier (Modul 4 A) zur Nutzenbewertung von BV aus dem Jahr 2012 entnimmt der pU eine progressionsfreie Überlebensrate von 14 % bis 44 % nach 24 Monaten [27], welche auf Daten der Zulassungsstudie von BV beruht. Entsprechend setzt er einen Anteil von 56 % bis 86 % an für die Patienten, die im Anschluss an eine ASCT und Behandlung mit BV eine Progression

erleiden oder bei denen die Behandlung mit BV aufgrund fehlenden Ansprechens abgebrochen werden muss. Es ergibt sich eine Anzahl von 44 bis 106 Patienten in der Zielpopulation.

4) Patienten, die für eine weitere SCT infrage kommen

Zur Aufteilung der Zielpopulation auf die beiden Subgruppen setzt der pU einerseits den in Schritt 1) ermittelten Anteil der Patienten über 65 Jahre von rund 30 % an, der gemäß Leitlinienempfehlung nicht für eine SCT infrage kommt. Andererseits zieht der pU die Angaben des DRST für die Jahre 1998 bis 2015 heran [19], um den Anteil der Patienten mit Hodgkin-Lymphom zu bestimmen, die im Anschluss an eine autologe Ersttransplantation eine autologe Folgetransplantation oder allogene Ersttransplantation bekommen. Ausgehend von der Anzahl von 175 durchgeführten autologen Ersttransplantationen im Jahr 2015 leitet der pU eine Anzahl von 13 autologen Folgetransplantationen und 33 allogenen Ersttransplantationen ab. Diese Anzahl überträgt er auf die in Schritt 3) ermittelte Zielpopulation von 44 bis 106 Patienten. Es ergeben sich so 12 % bis 30 % der Patienten, die für eine weitere ASCT infrage kommen und 31 % bis 75 %, die für eine allogene SCT infrage kommen. Folglich geht der pU von einem Anteil von 0 % bis 57 % aus, der nicht für eine SCT infrage kommt. Unter Berücksichtigung der beiden Ansätze geht er insgesamt davon aus, dass 43 % bis 70 % der Patienten in der Zielpopulation für eine weitere SCT infrage kommen und entsprechend 30 % bis 57 % nicht für eine weitere SCT infrage kommen.

Unter Berücksichtigung eines Anteils der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) von 86,5 % geht der pU von einer Anzahl von 38 bis 92 GKV-Patienten in der Zielpopulation aus. Davon kommen nach Angaben des pU 27 bis 40 GKV-Patienten für eine weitere SCT infrage, 11 bis 52 GKV-Patienten kommen für eine weitere SCT nicht infrage.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar, weißt jedoch methodische Schwächen auf, die zu Unsicherheit bezüglich der ermittelten Anzahl der Patienten in der Zielpopulation führen.

Zu 1) Der pU berücksichtigt bei seinen Berechnungen lediglich Patienten ab einem Alter von 20 Jahren. Dies führt zu einer geringfügigen Unterschätzung der Zielpopulation. Auch das Vorgehen des pU, allein über die Altersgrenze von 65 Jahren die Patienten zu bestimmen, die für eine ASCT infrage kommen, führt zu Unsicherheit. Laut der aktuell gültigen Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) kann zum einen auch bei älteren Patienten (> 60 Jahre) mit einem Rezidiv eines Hodgkin-Lymphoms „eine Hochdosischemotherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation erfolgen, sofern der Patient dafür qualifiziert (in gutem körperlichem Zustand und keine Begleiterkrankungen)“ [21]. Neben dem Alter des Patienten haben zudem weitere Faktoren einen Einfluss auf die Eignung für eine ASCT, sodass auch einige jüngere Patienten nicht für eine ASCT infrage kommen.

Zu 2) und 3) Die angesetzten Anteile der Patienten, die aufgrund einer Progression nach einer ASCT beziehungsweise der anschließenden Behandlung mit BV eine weitere Therapie benötigen, sind mit Unsicherheit behaftet. Der pU zieht zu deren Bestimmung die progressionsfreien Überlebensraten 3 Jahre nach autologer Ersttransplantation beziehungsweise 2 Jahre nach Behandlungsbeginn mit BV heran. Diese schließen jedoch auch Patienten ein, die im Beobachtungszeitraum versterben. Dadurch kann die Bezugnahme auf die entsprechenden Anteile zu einer Überschätzung führen. Zudem ist es aufgrund der definierten Ein- und Ausschlusskriterien fraglich, inwiefern die auf Basis der klinischen Studien ermittelten Anteile auf den generellen Krankheitsverlauf der Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom übertragbar sind.

Zu 4) Die ermittelten Anteile der Patienten, die für eine weitere SCT infrage kommen, sind ebenfalls mit Unsicherheit behaftet. Einerseits ist das Vorgehen des pU, diese über den Anteil der Patienten über 65 Jahren zu bestimmen, methodisch nicht nachvollziehbar, da bei der Berechnung der Zielpopulation auf Basis der Inzidenz des Hodgkin-Lymphoms Patienten über 65 Jahren bereits in den vorangegangenen Rechenschritten abgezogen werden. Andererseits ist die auf Basis der Anzahl der Patienten mit autologer Ersttransplantation ermittelte Anzahl aller Patienten mit Hodgkin-Lymphom und autologer Folgetransplantation oder allogener Ersttransplantation nicht auf die Zielpopulation übertragbar. Der pU berücksichtigt hier nicht die weiteren Patientenanteile, die zur Ermittlung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation herangezogen wurden.

Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in der Größenordnung plausibel, aufgrund der genannten Kritikpunkte jedoch mit Unsicherheit behaftet. Die Aufteilung auf die Subgruppen ist nicht nachvollziehbar und kann nicht abschließend bewertet werden.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht von einer geringen Zunahme der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Hodgkin-Lymphoms bis zum Jahr 2021 aus.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

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

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

Der G-BA hat für Patienten, die für eine weitere SCT infrage kommen, eine allogene SCT oder eine HDCT gefolgt von einer ASCT als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Für Patienten, die nicht für eine weitere SCT infrage kommen, hat der G-BA eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien festgelegt. Der pU stellt hierfür die Kosten der Strahlentherapie, der Arzneimittel Bleomycinsulfat, BV, Cyclophosphamid, Dacarbazin, Doxorubicinhydrochlorid, Etoposidphosphat, Ifosfamid, Lomustin, Prednisolon, Prednison, Procarbazin, Vinblastinsulfat, Vincristinsulfat und Vindesinsulfat sowie für Best supportive Care dar.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Nivolumab entsprechen der Fachinformation [6]. Der pU geht von einer zyklischen Therapie alle 2 Wochen als intravenöse Infusion aus.

Für BV entsprechen die Angaben des pU zur Behandlungsdauer ebenfalls der Fachinformation [28]. Für die weiteren Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie leitet der pU die jeweilige Behandlungsdauer von den Dosierungsangaben je Gabe sowie gegebenenfalls angegebenen kumulativen Gesamtdosen der Fachinformationen ab [29-41]. Die Berechnungen des pU zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien beruhen auf der jeweiligen Arzneimittelgabe als Monotherapie. Dabei berücksichtigt er nicht, dass sich die Dosierungsangaben der Fachinformationen teilweise auf eine Anwendung im Rahmen von Kombinationstherapien beziehen. Unter Berücksichtigung der Zykluslänge der üblichen Therapieregime [21,25] oder bei Anwendung als Monotherapie können sich von den Angaben des pU abweichende Behandlungsdauern ergeben.

Der pU geht für die allogene SCT und die HDCT gefolgt von einer ASCT von einer einmaligen Therapie aus. Für die Strahlentherapie geht der pU von einer Bestrahlungsdosis von 30 Gy aus, aufgeteilt auf 15 Anwendungen von jeweils 2 Gy. Diese Angaben sind plausibel.

3.2.2 Verbrauch

Der Verbrauch von Nivolumab und BV richtet sich nach dem Körpergewicht. Unter Zugrundelegung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 76,3 kg gemäß der amtlichen Statistik „Mikrozensus 2013“ [42] gibt der pU den Verbrauch pro Behandlungstag unter Berücksichtigung des Verwurfs korrekt mit 240 mg für Nivolumab und mit 150 mg für BV an [6,28].

Für die weiteren Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie leitet der pU den jeweiligen Verbrauch ebenfalls von den Dosierungsangaben der Fachinformationen ab [29-41]. Bei Anwendung im Rahmen der üblichen Therapieregime [21,25] oder als Monotherapie können sich von den Angaben des pU abweichende Verbräuche ergeben.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.12.2016 (Nivolumab) beziehungsweise 01.10.2016 (BV) wieder.

Die Angaben des pU zu den Festbeträgen von Doxorubicinhydrochlorid, Prednisolon und Prednison sind plausibel. Bei den Kosten der weiteren Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie weichen die vom pU ausgewiesenen Herstellerrabatte von den jeweiligen Angaben der Lauer-Taxe mit Stand vom 01.10.2016 ab.

Zur Ermittlung der Kosten der allogenen SCT wählt der pU folgende Diagnosis Related Groups (DRG): A04B, A04C beziehungsweise A04D. Des Weiteren setzt er die Suchpauschale entsprechend der Vergütungssätze für Leistungen im Bereich Transplantation [43], die DRG R61H für die Konditionierung des Empfängers sowie krankenhaushausindividuelle Zusatzentgelte aus dem Behandlungskostentarif des Universitätsklinikums Bonn [44] an. Es ist davon auszugehen, dass eine allogene SCT in der Indikation Hodgkin-Lymphom nicht regelhaft mit der am höchsten bewerteten DRG A04B abgerechnet wird, was folglich zu geringeren Kosten führen würde. In Abhängigkeit der individuell vereinbarten Zusatzentgelte können sich zudem abweichende Kosten ergeben.

Zur Ermittlung der Kosten der HDCT gefolgt von einer ASCT setzt der pU folgende DRG an: A15B beziehungsweise A15C für die ASCT, 2-mal R61H für die HDCT, 1-mal R61H für die Mobilisierung der Stammzellen sowie A42A für die Stammzellentnahme. Die Mobilisierungstherapie ist jedoch bereits mit der DRG A42A abgedeckt und die DRG R61H daher nicht zusätzlich abrechnungsfähig.

Zur Ermittlung der Kosten der Strahlentherapie zieht der pU den Beschluss des G-BA zu Trastuzumab Emtansin aus dem Jahr 2014 [45] heran. Darin wurden basierend auf den durchschnittlichen Honorarumsätzen gemäß der Abrechnungsstatistik der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) 2012 für ein beziehungsweise zwei Quartale die Jahrestherapiekosten der Strahlentherapie mit 1194,00 € bis 2388,00 € ausgewiesen. Der Abrechnungsstatistik der KBV 2013 [46] entnimmt der pU die aktuelleren Honorarumsätze und ermittelt so Kosten in Höhe von 1088,80 € bis 2177,60 € pro Patient.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU weist für Nivolumab und BV korrekt den Zuschlag für die Herstellung der parenteralen Zubereitung mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe aus. Des Weiteren berücksichtigt er für die weiteren Arzneimittel den Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung.

Der pU vernachlässigt weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Das betrifft insbesondere bei Nivolumab und BV die Kosten für die Infusionstherapie gemäß einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM).

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 87 895,86 € für Nivolumab. Davon fallen 86 049,86 € für die Arzneimittelkosten und 1846,00 € für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe an. Für BV weist der pU Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe

von 94 564,24 € bis 189 128,48 € aus. Davon fallen 93 996,24 € bis 187 992,48 € für die Arzneimittelkosten und 568,00 € bis 1136,00 € für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe an. Die Angaben zu den Arzneimittelkosten und zu den Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Der pU vernachlässigt jedoch die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Für eine Monotherapie mit weiteren Arzneimitteln im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes weist der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 0,71 € bis 17 408,32 € pro Patient aus. Diese Spanne ergibt sich laut pU aus der Anwendung von Prednisolon (Untergrenze) und Vindesinsulfat (Obergrenze). Die Angabe ist nicht plausibel. Sowohl Vindesinsulfat als auch Prednisolon sind bei Morbus Hodgkin nur im Rahmen von Kombinationschemotherapien zugelassen [29,41].

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 75 433,04 € bis 142 890,03 € für die allogene SCT. Diese Angaben können überschätzt sein. Es ist davon auszugehen, dass die allogene SCT in der Indikation Hodgkin-Lymphom nicht regelhaft mit der am höchsten bewerteten DRG A04B abgerechnet wird. Für die HDCT gefolgt von ASCT beziffert der pU die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 43 632,02 € bis 62 788,51 €. Diese Angaben stellen eine Überschätzung dar, da der pU für die HDCT gefolgt von ASCT zusätzlich die Kosten für die Konditionierung und Mobilisierung der Stammzellen ansetzt, obwohl diese bereits in der angesetzten DRG zur Stammzellentnahme abgedeckt sind.

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 1088,80 € bis 2177,60 € für die Strahlentherapie. Diese Angaben sind in der Größenordnung plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

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

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation sind in der Größenordnung plausibel, jedoch mit Unsicherheit verbunden. Die Aufteilung auf die Subgruppen ist nicht nachvollziehbar und kann nicht abschließend bewertet werden.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Nivolumab und BV sowie den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Der pU vernachlässigt jedoch die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die vom pU ausgewiesenen Jahrestherapiekosten für eine Monotherapie mit weiteren Arzneimitteln im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes sind nicht plausibel. Der pU berücksichtigt für deren Berechnung Prednisolon (Untergrenze) und Vindesinsulfat (Obergrenze). Beide Arzneimittel sind jedoch bei Morbus Hodgkin nur im Rahmen von

Kombinationschemotherapien zugelassen. Zudem können sich bei Anwendung der berücksichtigten Arzneimittel im Rahmen der üblichen Therapieregime [21,25] von den Angaben des pU abweichende Jahrestherapiekosten ergeben.

Die Angaben des pU zu den Kosten der HDCT gefolgt von einer ASCT stellen eine Überschätzung dar. Die Kosten der allogenen SCT können ebenfalls überschätzt sein. Die Angaben zu den Kosten der Strahlentherapie sind in ihrer Größenordnung plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf folgende Indikation von Nivolumab:

Nivolumab ist zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin indiziert.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation infrage kommen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ allogene Stammzelltransplantation oder ▪ HDCT gefolgt von ASCT (Hochdosischemotherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation) 	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation infrage kommen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien 	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.
 ASCT: autologe Stammzelltransplantation; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss;
 HDCT: Hochdosischemotherapie; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 7: 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 Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach einer ASCT und Behandlung mit BV davon:	38–92	Die Angaben des pU zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation sind in der Größenordnung plausibel, jedoch mit Unsicherheit verbunden. Die Aufteilung auf die Subgruppen ist nicht nachvollziehbar und kann nicht abschließend bewertet werden.
	für eine weitere Stammzelltransplantation infrage kommend	27–40	
	für eine weitere Stammzelltransplantation nicht infrage kommend	11–52	
<p>a: Angaben des pU ASCT: autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: 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	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a	Kommentar
Nivolumab	erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem	87 895,86 ^b	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten und den Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Der pU vernachlässigt jedoch die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.
allogene Stammzelltransplantation	klassischem Hodgkin-Lymphom nach einer ASCT und Behandlung mit BV	75 433,04–142 890,03	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten können überschätzt sein. Es ist davon auszugehen, dass die allogene Stammzelltransplantation in der Indikation Hodgkin-Lymphom nicht regelhaft mit der am höchsten bewerteten DRG A04B abgerechnet wird.
HDCT gefolgt von ASCT		43 632,02–62 788,51	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten stellen eine Überschätzung dar. Der pU setzt zusätzlich die Kosten für die Konditionierung und Mobilisierung der Stammzellen an, obwohl diese bereits in der angesetzten DRG zur Stammzellentnahme abgedeckt sind.
Therapie nach Maßgabe des Arztes			
Strahlentherapie	erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem	1088,80–2177,60	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
BV	klassischem Hodgkin-Lymphom nach einer ASCT und Behandlung mit BV	94 564,24–189 128,48 ^b	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten und den Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Der pU vernachlässigt jedoch die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.
Monotherapie mit weiteren Arzneimitteln ^c		0,71–17 408,32 ^b	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten sind nicht plausibel. Der pU berücksichtigt für die Berechnung Prednisolon (Untergrenze) und Vindesinsulfat (Obergrenze). Beide Arzneimittel sind jedoch bei Morbus Hodgkin nur im Rahmen von Kombinationschemotherapien zugelassen.
Best supportive Care	erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach einer ASCT und Behandlung mit BV	0–6197,49	Die Kosten einer Behandlung mit Best supportive Care sind patientenindividuell unterschiedlich.

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

a: Angaben des pU
b: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.
c: Der pU berücksichtigt die Arzneimittel Bleomycinsulfat, Cyclophosphamid, Dacarbazin, Doxorubicinhydrochlorid, Etoposidphosphat, Ifosfamid, Lomustin, Prednisolon, Prednison, Procarbazin, Vinblastinsulfat, Vincristinsulfat und Vindesinsulfat.
ASCT: autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; DRG: Diagnosis Related Groups; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HDCT: Hochdosismethotherapie; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1 F, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere 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 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 ECOG Performance Status ≥ 2 , aktiven Hirnmetastasen, Autoimmunerkrankung, einer symptomatischen interstitiellen Lungenerkrankung und Patienten, die vor Studienbeginn systemische Immunsuppressiva erhalten hatten, Patienten mit kontrollierter Natriumdiät sowie Frauen in der Schwangerschaft oder Stillzeit fasst die Fachinformation besondere (Warn-) Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung zusammen. Bei cHL sind Vorsichtshinweise zu fehlenden Erfahrungen bei aktiven Autoimmunerkrankungen und symptomatischer interstitieller Lungenkrankheit sowie zu möglichen Komplikationen bei allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen (HSZT) nach Nivolumab enthalten.

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

- Die Informationsbroschüre für den Arzt beinhaltet eine Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sowie 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 informiert den Patienten über 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

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: 29.08.2014]. 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. Younes A, Santoro A, Shipp M, Zinzani PL, Timmerman JM, Ansell S et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(9): 1283-1294.
4. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015; 372(4): 311-319.
5. Cheah CY, Chihara D, Horowitz S, Sevin A, Oki Y, Zhou S et al. Patients with classical Hodgkin lymphoma experiencing disease progression after treatment with brentuximab vedotin have poor outcomes. *Ann Oncol* 2016; 27(7): 1317-1323.
6. Bristol-Myers Squibb. Opdivo 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 11.2016 [Zugriff: 23.11.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Ono Pharmaceutical. An open-label, uncontrolled, multi-center phase II study to investigate efficacy, safety and pharmacokinetic of ONO-4538 in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma patients [online]. In: JAPIC Clinical Trials Information. 27.01.2016 [Zugriff: 25.01.2017]. URL: <http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-142755>.
8. Hatake K, Kinoshita T, Fukuhara N, Choi I, Taniwaki M, Ando K et al. Phase II study of nivolumab in Japanese patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma previously treated with brentuximab vedotin (ONO-4538-15): an interim analysis. *Journal of Clinical Oncology* 2016; 34(Suppl): Abstract e19018.
9. Onkovis. Gemcitabin onkovis 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 03.2014 [Zugriff: 10.02.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. Onkovis. Bendamustin onkovis 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 12.2016 [Zugriff: 10.02.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
12. Glasziou PP, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007; 334(7589): 349-351.

13. Sladek RM, Tieman J, Currow DC. Searchers be aware: limiting PubMed searches to 'humans' loses more than you think. *Intern Med J* 2010; 40(1): 88-89.
14. Perrot A, Monjanel H, Bouabdallah R, Quittet P, Sarkozy C, Bernard M et al. Impact of post-brentuximab vedotin consolidation on relapsed/refractory CD30+ Hodgkin lymphomas: a large retrospective study on 240 patients enrolled in the French Named-Patient Program. *Haematologica* 2016; 101(4): 466-473.
15. 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.
16. 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.
17. Chen R, Palmer JM, Thomas SH, Tsai NC, Farol L, Nademanee A et al. Brentuximab vedotin enables successful reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2012; 119(26): 6379-6381.
18. Chen R, Palmer JM, Tsai NC, Thomas SH, Siddiqi T, Popplewell L et al. Brentuximab vedotin is associated with improved progression-free survival after allogeneic transplantation for Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20(11): 1864-1868.
19. *Deutsches Register für S. DRST Jahresbericht 2015 [online]. [Zugriff: 30.11.2016]. URL: <http://www.drst.de/download.html>.
20. *Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e V. Zentrum für Krebsregisterdaten: Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 30.11.2016]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
21. *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische O. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten [online]. [Zugriff: 30.11.2016]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-0291_S3_Hodgkin_Lymphom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_bei_Erwachsenen_2015-01.pdf.
22. *Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e V. Krebs in Deutschland 2011/2012 [online]. [Zugriff: 30.11.2016]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf.

23. *Gemeinsamer B. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Brentuximabvedotin Vom 16. Mai 2013 [online]. [Zugriff: 30.11.2016]. URL: www.g-ba.de.
24. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im G. Brentuximab Vedotin – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Dossierbewertung G12-05 [online]. [Zugriff: 30.11.2016]. URL: https://www.iqwig.de/download/G12-05_Brentuximab_Vedotin_Bewertung_35a_Abs1_Satz10_SGBV.pdf.
25. *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Onkopedia L. Hodgkin-Lymphome. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen [online]. [Zugriff: 21.10.2016]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/hodgkin-lymphom/@@view/html/index.html>.
26. *Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2015; 385(9980): 1853-1862.
27. *Takeda. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Brentuximabvedotin (ADCETRIS®); Modul 4A [online]. [Zugriff: 21.10.2016]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/47/>.
28. *Takeda. Fachinformation ADCETRIS® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. [Zugriff: 10.10.2016]. URL: www.fachinfo.de.
29. *cell pharm SA. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) ELDISINE® [online]. [Zugriff: 10.10.2016]. URL: www.fachinfo.de.
30. *Teva. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Vinblastinsulfat Teva® 1 mg/ml Injektionslösung [online]. [Zugriff: 21.10.2016]. URL: www.fachinfo.de.
31. *medac. Fachinformation Bleomedac® [online]. [Zugriff: 30.11.2016]. URL: www.fachinfo.de.
32. *medac. Fachinformation Cecenu® 40 mg Kapsel [online]. [Zugriff: 30.11.2016]. URL: www.fachinfo.de.
33. *cell pharm SA. Fachinformation cellcristin 1 mg/ml Injektionslösung [online]. [Zugriff: 10.10.2016]. URL: www.fachinfo.de.
34. *milbe Gmb HA. Fachinformation Cutason® [online]. [Zugriff: 30.11.2016]. URL: www.fachinfo.de.

35. *medac. Fachinformation Detimedac® [online]. [Zugriff: 30.11.2016].
URL: www.fachinfo.de.
36. *Bendalis. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml Injektionslösung [online]. [Zugriff: 10.10.2016]. URL: www.fachinfo.de.
37. *Baxter O. Fachinformation Endoxan [online]. [Zugriff: 10.10.2016].
URL: www.fachinfo.de.
38. *Bristol-Myers S. Fachinformation Etopophos® 100 mg/1000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. [Zugriff: 10.10.2016]. URL: www.fachinfo.de.
39. *Baxter O. Fachinformation Holoxan [online]. [Zugriff: 10.10.2016].
URL: www.fachinfo.de.
40. *sigma-tau Arzneimittel Gmb H. Fachinformation Natulan [online]. [Zugriff: 30.11.2016]. URL: www.fachinfo.de.
41. *acis A. Fachinformation Prednisolon acis® [online]. [Zugriff: 10.10.2016].
URL: www.fachinfo.de.
42. *Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2013 [online]. [Zugriff: 30.11.2016].
URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile.
43. *Bundesverband AOK. Vergütungssätze für Leistungen im Bereich Transplantation [online]. [Zugriff: 10.10.2016]. URL: https://www.aok-gesundheitspartner.de/imperia/md/gpp/bund/krankenhaus/transplantation/finanzierung_tabelle_verguetungssaetze_2016_mit_logo_2016.pdf.
44. *Universitätsklinikum Bonn kaufmännische D. Behandlungskostentarif Unterrichtung des Patienten gemäß § 8 KHEntgG, gültig ab 01.01.2016 [online]. [Zugriff: 30.11.2016].
URL: [https://www.ukb.uni-bonn.de/42256BC8002B7FC1/vwLookupDownloads/DRG_Entgelttarif_01_01_2016.pdf/\\$FILE/DRG_Entgelttarif_01_01_2016.pdf](https://www.ukb.uni-bonn.de/42256BC8002B7FC1/vwLookupDownloads/DRG_Entgelttarif_01_01_2016.pdf/$FILE/DRG_Entgelttarif_01_01_2016.pdf).
45. *Gemeinsamer B. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Trastuzumab Emtansin [online]. [Zugriff: 30.11.2016]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/95/#tab/beschluesse>.
46. *Kassenärztliche B. Honorarbericht für das dritte Quartal 2013 [online]. [Zugriff: 30.11.2016]. URL: <http://www.kbv.de/html/honorarbericht.php>.

Mit * gekennzeichnete Zitate stellen unbearbeitete Zitate des pU dar.

Anhang A – 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 Berater/-innen, 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 der Beraterin / 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
Schlenk, Richard F.	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	nein	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen 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.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
DLH, Deutsche Leukämie- & Lymphomhilfe, 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)?