

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Nivolumab

Vom 1. Juli 2021

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	16
4.	Verfahrensablauf.....	16
5.	Beschluss	19
6.	Anhang	29
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	29
B.	Bewertungsverfahren	35
1.	Bewertungsgrundlagen	35
2.	Bewertungsentscheidung.....	35
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	35
2.2	Nutzenbewertung	35
2.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	35
2.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen.....	35
2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	35
2.2.4	Therapiekosten.....	35
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	36

1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	37
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	42
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	43
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	43
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	44
5.1	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	44
5.2	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	74
5.3	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	81
5.4	Stellungnahme der AIO, DEGRO, DGHO, DGVS	86
5.5	Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	106
D.	Anlagen.....	111
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	111
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	130

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Nivolumab (Opdivo) wurde am 15. Juli 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 20. November 2020 hat Opdivo die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 16. Dezember 2020, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Nivolumab mit

dem neuen Anwendungsgebiet (Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, vorbehandelte Patienten) eingereicht.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Nivolumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nivolumab (Opdivo) gemäß Fachinformation

OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie indiziert.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 01.07.2021):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom mit Plattenepithel-Histologie, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine Chemotherapie eine geeignete Therapieoption ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe
- b) Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom mit Plattenepithel-Histologie, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine Chemotherapie keine geeignete Therapieoption ist:

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive-Care

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind die Chemotherapeutika 5-Fluorouracil, Cisplatin und Mitomycin zugelassen.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich die Strahlentherapie in Betracht. Patienten, für welche die Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung angezeigt ist, stellen innerhalb der vom Anwendungsgebiet umschriebenen Patientengruppe Ausnahmefälle dar und werden im Rahmen der vorliegenden Fragestellung nicht betrachtet. Als Zielpopulation wird von denjenigen Patienten ausgegangen, für die in der Regel eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Der Einsatz der Strahlentherapie als palliative Therapieoption bleibt davon unberührt.
- zu 3. Für das geplante Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA vor:
- Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom (Stand: 14. Dezember 2018)
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellungen des G-BA beruhen, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Hinsichtlich der Evidenz zu Arzneimitteltherapien ist festzustellen, dass für die Behandlungssituation der Zweitlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder

metastasierten Ösophaguskarzinoms mit plattenepithelialer Histologie keine höherwertige Evidenz auf Basis von systematischen Reviews vorliegt.

Gemäß der vorliegenden maßgeblichen S3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), Deutschen Krebshilfe und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) sowie der Leitlinie der National Institute for Health and Care Excellence (NICE) können auch palliative Chemotherapien zur Behandlung von Patienten mit Ösophaguskarzinom in der Zweitlinientherapie eingesetzt werden. In der deutschen S3-Leitlinie ist die Empfehlung für eine systemische Zweitlinientherapie mit zytotoxischen Arzneimitteln für das Plattenepithelkarzinom schwach. Die Leitlinie führt hierzu aus, dass es keine belastbaren Daten zur Wirksamkeit einer Zweitlinien-Chemotherapie beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus gibt, aber kleine Phase-II-Studien mit Substanzen wie Taxanen, Platinderivaten bzw. Irinotecan, aber auch solche mit älteren Substanzen wie Mitomycin C existieren. Die Symptomkontrolle wäre im Rahmen einer individuellen Therapie ein theoretisches Ziel, da weder eine Verlängerung des Gesamtüberlebens noch Erhalt der Lebensqualität nachgewiesen sind.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legten die Fachgesellschaften dar, dass in der Versorgungsrealität eine Chemotherapie mit Taxanen für eine ausgewählte Patientenpopulation den empfohlenen und momentanen Therapiestandard darstellt. Die Entscheidung für oder gegen eine systemische Therapie mit antineoplastischen Wirkstoffen (Chemotherapie) basiert insbesondere auf individuellen Faktoren, zu denen die Krankheitsmerkmale und dominierenden Symptome sowie der Allgemeinzustand des Patienten zählen.

Für die vorliegende Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird daher berücksichtigt, dass für die Behandlung mit einer Chemotherapie ein Patientenkollektiv in Betracht kommt, welches sich gegenüber Patientinnen und Patienten, die mit chemotherapiefreier Best-Supportive-Care behandelt werden, abgrenzen lässt.

Dementsprechend wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten, für die eine Chemotherapie eine geeignete Therapieoption ist, eine Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die Wirkstoffe Paclitaxel und Docetaxel sind zwar im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, werden jedoch in Leitlinien empfohlen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und von den und von den Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung angewendeten medikamentösen Therapien. Im Rahmen einer Studie wird hinsichtlich der Umsetzung der Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe eine Behandlung mit den Wirkstoffen Paclitaxel oder Docetaxel als adäquat erachtet.

Für Patientinnen und Patienten, für die eine Chemotherapie keine geeignete Therapieoption ist, wurde Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Unter der Best-Supportive-Care für diese Patientenpopulation werden somit diejenigen Therapien außer einer Chemotherapie („chemotherapiefreie Best-Supportive-Care“) verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom mit Plattenepithel-Histologie, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie:

- Best-Supportive Care

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde seitens der klinischen Experten dargelegt, dass die Entscheidung für eine Chemotherapie, insbesondere auf individuellen Faktoren basiert, zu denen die Krankheitsmerkmale und dominierenden Symptome sowie der Allgemeinzustand und Therapiewunsch des Patienten zählen. Für diese abgrenzbare Patientenpopulation stellt gemäß Stellungnehmern eine Chemotherapie mit Taxanen den Therapiestandard dar.

In der ursprünglichen Fassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde die Behandlung mit Chemotherapie (Taxane) als eine Therapieoption im Rahmen einer Best-Supportive-Care berücksichtigt. In Anbetracht der Stellungnahmen der klinischen Experten wird es vom G-BA für den vorliegende Bewertung nunmehr als sachgerecht erachtet, die Patientenpopulation laut Anwendungsgebiet zu differenzieren in Patientinnen und Patienten, für die eine Chemotherapie eine geeignete Therapieoption bzw. für die eine Chemotherapie keine geeigneten Therapieoption ist.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nivolumab wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom mit Plattenepithel-Histologie, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine Chemotherapie eine geeignete Therapieoption ist:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

- b) Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom mit Plattenepithel-Histologie, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine Chemotherapie keine geeignete Therapieoption ist:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der offenen randomisierten, kontrollierten Studie ATTRACTION-3 zum Vergleich von Nivolumab gegenüber einer Monochemotherapie mit Docetaxel oder Paclitaxel vor.

In die Studie wurden Erwachsene mit einem Ösophaguskarzinom, die gegenüber einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie refraktär oder intolerant waren, und nicht für eine radikale Resektion geeignet waren, eingeschlossen. Die 419 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis von 1:1 den beiden Studienarmen randomisiert zugeteilt. Die Patientinnen und Patienten mussten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen. Vor der Randomisierung wurde für jede Patientin und jeden Patienten vom ärztlichen Prüfpersonal festgelegt, ob im Fall der Zuteilung zum Kontrollarm der Studie die Monochemotherapie mit Docetaxel oder mit Paclitaxel durchgeführt wird. Zusätzlich zu den medikamentösen

Therapieoptionen Nivolumab oder Docetaxel oder Paclitaxel waren per Protokoll keine weiteren Interventionen wie beispielsweise operative Maßnahmen oder Radio-/Chemotherapie erlaubt.

Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben, patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren der Gesundheitszustand und unerwünschte Ereignisse.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 12.11.2018 herangezogen, bei dem es sich um die geplante finale Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben nach 331 Todesfällen handelt.

Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Im Vergleichsarm der Studie ATTRACTION-3 wurden die Patientinnen und Patienten mit einer Monochemotherapie mit Docetaxel oder Paclitaxel behandelt. Gemäß Leitlinien und Fachgesellschaften kann für Patienten mit einem guten Allgemeinzustand eine systemische Therapie zur Symptomkontrolle im Rahmen der palliativen Behandlung infrage kommen. Über eine antineoplastische Therapie hinausgehende Behandlungsoptionen, die laut Leitlinien zur symptomatischen Behandlung des fortgeschrittenen Ösophaguskarzinoms im Rahmen einer Best-Supportive-Care eingesetzt werden, waren in der Studie nicht erlaubt bzw. nicht als Teil der Intervention vorgesehen und konnten nur nach Beendigung der Studienbehandlung erfolgen. In ihren Stellungnahmen haben die Fachgesellschaften dargelegt, dass den Patientinnen und Patienten in der Studie dennoch keine medizinisch indizierten Maßnahmen, die einer Best-Supportive-Care zuzuordnen wären, vorenthalten worden sind, insofern dass diese bei Studieneinschluss noch nicht benötigt wurden. In den Fällen, in denen entsprechende Maßnahmen im weiteren Krankheitsverlauf benötigt wurden, wäre von einer Tumorprogression auszugehen in deren Folge die Studienbehandlung gemäß dem Protokoll beendet wird und die Patientinnen und Patienten anschließend entsprechend behandelt werden können.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

- a) Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom mit Plattenepithel-Histologie, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine Chemotherapie eine geeignete Therapieoption ist:

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie ATTRACTION-3 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Nivolumab, dessen Ausmaß vor dem Hintergrund der verbleibenden Lebenserwartung der Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Therapiesituation als eine relevante Verbesserung gewertet wird.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das radiologische progressionsfreie Überleben (PFS) wurde in der Studie ATTRACTION-3 operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur radiologisch festgestellten Progression oder bis zum Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Das Auftreten einer Krankheitsprogression wurde mittels bildgebender Verfahren und auf Basis

der RECIST-Kriterien (Version 1.1) erhoben. Die Evaluation erfolgte durch ein zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee (BICR).

Es zeigt sich für das PFS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ erfolgte allein mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Somit erfolgt die Erhebung der Morbidität nicht primär anhand von Krankheitssymptomen, sondern allein auf Basis von asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

In der Studie ATTRACTION-3 wurde der Gesundheitszustand mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D-Fragebogens erhoben.

Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung, dar. Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung war definiert als Verringerung um mindestens 7 bzw. 10 Punkte.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen unter Verwendung einer Responseschwelle von 15 % nachgereicht.

Die Responderanalysen werden nicht zur Bewertung herangezogen, da die Rücklaufquote zu Woche 24 weniger als 50% betrug und die Ergebnisse damit für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar sind.

Insgesamt lässt sich somit in der Endpunktkategorie Morbidität weder ein Vor- noch ein Nachteil feststellen. Daten zur Krankheitssymptomatik liegen nicht vor. Laut den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften ist die Krankheitssymptomatik der Patienten in der Versorgungsrealität ausgeprägt. Somit bleibt unklar, wie sich eine Behandlung mit Nivolumab diesbezüglich auswirkt.

Lebensqualität

In der Studie ATTRACTION-3 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse

Die Ergebnisse zu dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt werden ausschließlich ergänzend dargestellt. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Schwerwiegende UE

Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Nivolumab.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Spezifische UE

Im Detail zeigt sich bei den spezifischen UEs für Stomatitis (UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UEs), Appetit vermindert (UEs), Alopezie (UEs), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (UEs), Erkrankungen des Nervensystems (UEs), febrile Neutropenie (SUEs), Hyponatriaemie (schwere UEs), Untersuchungen (schwere UEs) sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab.

In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zu den Nebenwirkungen wird insgesamt ein relevanter Vorteil für die Behandlung mit Nivolumab festgestellt.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Nivolumab zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbaren, fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten Ösophaguskarzinoms mit Plattenepithel-Histologie, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine Chemotherapie eine geeignete Therapieoption ist, liegen Ergebnisse der Studie ATTRACTION-3 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Nivolumab gegenüber Docetaxel oder Paclitaxel, dessen Ausmaß vor dem Hintergrund der verbleibenden Lebenserwartung der Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Therapiesituation als eine relevante Verbesserung gewertet wird.

In der Endpunktkategorie Morbidität liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. Somit können auch keine Aussagen dazu getroffen werden, wie sich die Behandlung mit Nivolumab auf die Krankheitssymptomatik auswirkt, die in der vorliegenden Patientenpopulation in der Versorgungsrealität ausgeprägt ist.

In der Studie ATTRACTION-3 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht erhoben. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird insbesondere in dem hier vorliegenden fortgeschrittenen Erkrankungs- und Behandlungsstadium mit einer palliativen Zielsetzung der Therapie ein hoher Stellenwert beigemessen.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich insgesamt ein relevanter Vorteil für Nivolumab hinsichtlich einer Verbesserung bei schweren UEs, sowie im Detail auch bei den spezifischen UEs.

In der Gesamtschau der vorliegenden Ergebnisse zeigt sich eine Verbesserung im Gesamtüberleben und bei den Nebenwirkungen. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen nicht vor, zudem können keine Aussagen zu Auswirkungen auf die Krankheitssymptomatik getroffen werden. Das Ausmaß der Verbesserung im therapeutischen Nutzen wird insgesamt als eine relevante, jedoch nicht mehr als geringe Verbesserung bewertet. Somit wird für Nivolumab im Vergleich zu der Behandlung mit Docetaxel oder Paclitaxel ein geringer Zusatznutzen festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie ATTRACTION-3.

Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig bewertet.

Das Verzerrungspotential für die Ergebnisse zu den Endpunkten schwerwiegende, nicht schwere spezifische UEs sowie zum Endpunkt Abbruch wegen UEs als hoch bewertet.

Zusätzlich besteht eine Unsicherheit in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen darin, dass keine Aussagen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zur Krankheitssymptomatik getroffen werden können, da diesen in dem hier vorliegenden fortgeschrittenen Erkrankungs- und Behandlungsstadium mit einer palliativen Zielsetzung der Therapie ein hoher Stellenwert beigemessen wird.

Diese Limitationen führen insgesamt dazu, dass die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen als „Anhaltspunkt“ eingestuft wird.

- b) Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom mit Plattenepithel-Histologie, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine Chemotherapie keine geeignete Therapieoption ist:

Mit der Studie ATTRACTION-3 liegt ein Vergleich allein gegenüber einer Monochemotherapie mit Docetaxel oder Paclitaxel vor. Daten zu weiteren, im Rahmen der Best-Supportive-Care angezeigten Therapieoptionen, gehen aus dieser Studie nicht hervor. Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier für die Nutzenbewertung zwei Teilpopulationen gebildet, die sich darin unterscheiden, ob eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist oder nicht. Für die Teilpopulation der Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist, zieht er die Ergebnisse der Studie ATTRACTION-3 heran. Für die Teilpopulation der Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist, identifiziert er keine Studien.

Somit liegen somit keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Nivolumab:

„OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie indiziert.“

In der Bewertung wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom mit Plattenepithel-Histologie, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie,

- a) für eine Chemotherapie eine geeignete Therapieoption ist,
- b) für eine Chemotherapie keine geeignete Therapieoption ist.

Patientenpopulation a)

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die Ergebnisse der Studie ATTRACTION-3 vor, einer randomisierten, kontrollierten Studie mit unverblindeter

Studienbehandlung, in der Nivolumab mit einer antineoplastischen Therapie mit Docetaxel oder Paclitaxel verglichen wird.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Nivolumab, dessen Ausmaß vor dem Hintergrund der verbleibenden Lebenserwartung in der vorliegenden Therapiesituation als eine relevante Verbesserung gewertet wird.

In der Endpunktkategorie Morbidität liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. Somit können keine Aussagen dazu getroffen werden, wie sich die Behandlung mit Nivolumab auf die Krankheitssymptomatik auswirkt, die in der vorliegenden Patientenpopulation in der Versorgungsrealität ausgeprägt ist.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nicht erhoben. Daten hierzu wird insbesondere im fortgeschrittenen Erkrankungs- und Behandlungsstadium mit einer palliativen Zielsetzung der Therapie ein hoher Stellenwert beigemessen.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigt sich insgesamt ein relevanter Vorteil für Nivolumab hinsichtlich einer Verbesserung bei schweren UEs, sowie im Detail auch bei den spezifischen UEs. Aufgrund des offenen Studiendesigns ist ein hohes Verzerrungspotential für die Aussagesicherheit zu berücksichtigen.

Im Ergebnis stellt der G-BA für Nivolumab einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.

Patientenpopulation b)

Es liegen aus der Studie ATTRACTION-3 keine Daten vor, auf deren Basis die Bewertung der Patientenpopulation vorgenommen werden kann. Somit ist ein Zusatznutzen für Nivolumab nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgenommene Herleitung der Patientenzahlen ist rechnerisch nachvollziehbar, jedoch liegen bei einzelnen Schritten Unter- oder Überschätzungen vor.

Die Berechnung der Zielpopulation ist beschränkt auf neu Erkrankte und Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsprogression im Behandlungsjahr.

Zudem basieren die Anteilswerte einiger Berechnungsschritte auf Quellen, deren Repräsentativität bzw. deren Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext unklar ist.

Der Anteilswert der Patientinnen und Patienten mit systemischer Behandlung in der Erstlinientherapie ist zusätzlich mit Unsicherheiten behaftet, da als Untergrenze der Anteil der in einem mehrjährigen Zeitraum im metastasierten Stadium diagnostizierten Patientinnen und Patienten, welche eine systemische Behandlung erhalten haben, herangezogen wurde. Ebenso ist der Anteilswert der Patientinnen und Patienten mit einer Zweitlinientherapieoption mit Unsicherheiten behaftet, da der Anteil der Patienten und Patientinnen, welche die Zweitlinientherapie im Rahmen von klinischen Studien erhalten haben, nicht berücksichtigt wurde. Beim Anteil der Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression in Form von Rezidiven oder Fernmetastasen liegt eine Unterschätzung vor, weil Patienten und Patientinnen, welche eine R0-Resektion erhalten haben, nicht berücksichtigt wurden. Zu einer Überschätzung dieses Wertes könnte führen, dass der

pharmazeutische Unternehmer keine Einschränkung der Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationstherapie vorgenommen hat.

Zur Berechnung des Anteils der Patientinnen und Patienten, für die eine Chemotherapie eine geeignete Therapieoption bzw. keine geeignete Therapieoption ist, wird auf einen Anteilswert von 30-40 % der Patientinnen und Patienten abgestellt, für die in der vorliegenden Therapiesituation eine Behandlung mit einer Chemotherapie geeignet sein kann. Dieser Anteilswert wurde der im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens von den Fachgesellschaften eingebracht und bildet laut den Stellungnehmern einen geschätzt zutreffenden Anteilswert in der Versorgungsrealität in Deutschland ab. Dieser Anteilswert wird für den vorliegenden Beschluss herangezogen da davon ausgegangen wird, dass dieser Anteilswert die Versorgungsrealität in Deutschland besser abbildet, als der durch den pharmazeutischen Unternehmer herangezogene Wert.

Zusammenfassend sind die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Unsicherheiten behaftet. Dabei liegt insbesondere unter Berücksichtigung einer differenzierteren Betrachtung der Patientinnen und Patienten aus den Vorjahren in der Gesamtschau eine Unterschätzung vor, wobei das Ausmaß der Unterschätzung nicht beziffert werden kann.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Opdivo (Wirkstoff: Nivolumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 14. April 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nivolumab darf nur durch in der Therapie von erwachsenen Patienten mit Ösophaguskarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen erfolgen.

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer eine Patientenkarte zur Verfügung gestellt werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juni 2021).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Patientenpopulation a)				
Nivolumab	alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Patientenpopulation b)				
Nivolumab	alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a)				
Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe	Für die vorliegende Nutzenbewertung stellen Paclitaxel und Docetaxel im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes geeignete Komparatoren dar. Diese Arzneimittel sind jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden.			
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b)				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Patientenpopulation a)					
Nivolumab	240 mg	240 mg	2 x 100 mg + 1 x 40 mg	26,1	52,2 x 100 mg + 26,1 x 40 mg
Patientenpopulation b)					
Nivolumab	240 mg	240 mg	2 x 100 mg + 1 x 40 mg	26,1	52,2 x 100 mg + 26,1 x 40 mg
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a)					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe	Für die vorliegende Nutzenbewertung stellen Paclitaxel und Docetaxel im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes geeignete Komparatoren dar. Diese Arzneimittel sind jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden.				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b)					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab 100 mg	1 IFK	1 344,24 €	1,77 €	73,81 €	1 268,66 €
Nivolumab 40 mg	1 IFK	544,32 €	1,77 €	29,53 €	513,02 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe	Für die vorliegende Nutzenbewertung stellen Paclitaxel und Docetaxel im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes geeignete Komparatoren dar. Diese Arzneimittel sind jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden.				
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Februar 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Die AG § 35a hat in ihrer Sitzung am 3. November 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 16. Dezember 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Nivolumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 17. Dezember 2020 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Nivolumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. März 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. April 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. April 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Mai 2021 statt.

Mit Schreiben vom 11. Mai 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 11. Juni 2021 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 22. Juni 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Juli 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. November 2020	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. Januar 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Mai 2021 11. Mai 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	18. Mai 2021 15. Juni 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	22. Juni 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage

Plenum	1. Juli 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL
--------	--------------	--

Berlin, den 1. Juli 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, vorbehandelte Patienten)

Vom 1. Juli 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. Juli 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. Juni 2021 (BAnz AT 08.07.2021 BX1), wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Nivolumab gemäß dem Beschluss vom 3. Juni 2021 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Nivolumab

Beschluss vom: 1. Juli 2021

In Kraft getreten am: 1. Juli 2021

BAnz AT 22.07.2021 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. November 2020):

OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie indiziert.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 1. Juli 2021):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- c) Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom mit Plattenepithel-Histologie, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine Chemotherapie eine geeignete Therapieoption ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

- d) Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom mit Plattenepithel-Histologie, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine Chemotherapie keine geeignete Therapieoption ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:²

- a) Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom mit Plattenepithel-Histologie, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine Chemotherapie eine geeignete Therapieoption ist:

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↑	Vorteil bei den schweren UEs und im Detail bei den spezifischen UEs
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

² Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-121) und dem Addendum (A21-62) sofern nicht anders indiziert.

Studie ATTRACTION-3:

Nivolumab vs. Docetaxel oder Paclitaxel

Studiendesign: offen, randomisiert, kontrolliert

Mortalität

Endpunkt	Nivolumab		Docetaxel oder Paclitaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben					
	210	10,91 [9,23; 13,34] 160 (76,2)	209	8,38 [7,20; 9,86] 173 (82,8)	0,77 [0,62; 0,96]; 0,019 AD: 2,53 Monate

Morbidität

Endpunkt	Nivolumab		Docetaxel oder Paclitaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Progressionsfreies Überleben (PFS)					
	210	1,68 [1,51; 2,79] 194 (92,4)	209	4,04 [3,02; 4,21] 196 (93,8)	4,04 [3,02; 4,21] 0,3315
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
	Keine verwertbaren Daten.				

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie nicht untersucht.

Nebenwirkungen

Endpunkt	Nivolumab		Docetaxel oder Paclitaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
	209	0,46 [0,30; 0,53] 190 (90,9)	208	0,26 [0,20; 0,26] 206 (99,0)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	209	20,34 [8,11; n. b.] 79 (37,8)	208	11,10 [6,93; n. b.] 88 (42,3)	0,79 [0,58; 1,07]; 0,123
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	209	7,62 [5,39; n. b.] 99 (47,4)	208	0,71 [0,49; 0,99] 159 (76,4)	0,36 [0,28; 0,47]; < 0,001
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	209	n. e. 30 (14,4)	208	n. e. 33 (15,9)	0,84 [0,51; 1,38]; 0,485
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Immunvermittelte UEs	Keine verwertbaren Daten.				
Stomatitis (PT, UEs)	209	n. e. 9 (4,3)	208	n. e. 26 (12,5)	0,32 [0,15; 0,68]; 0,002
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, UEs)	209	12,06 [7,06; n. b.] 86 (41,1)	208	1,41 [1,02; 2,46] 138 (66,3)	0,46 [0,35; 0,60]; < 0,001
Appetit vermindert (PT, UEs)	209	n. e. 44 (21,1)	208	n. e. 72 (34,6)	0,03 [< 0,01; 0,07]; < 0,001
Alopezie (PT, UEs)	209	n. e. 5 (2,4)	208	n. e. [0,95; n. b.] 100 (48,1)	0,03 [< 0,01; 0,07]; < 0,001
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC, UEs)	209	22,57 [15,31; 22,57] 38 (18,2)	208	n. e. 59 (28,4)	0,51 [0,33; 0,77]; 0,001

Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs)	209	n. e. 27 (12,9)	208	3,48 [2,17; 14,29] 107 (51,4)	0,18 [0,12; 0,28]; < 0,001
Febrile Neutropenie (PT, SUEs)	209	n. e. 2 (1,0)	208	n. e. 17 (8,2)	0,11 [0,03; 0,48]; < 0,001
Hyponatriaemie (PT, schwere UEs)	209	n. e. 3 (1,4)	208	n. e. 11 (5,3)	0,28 [0,08; 1,00]; 0,037
Untersuchungen (SOC, schwere UEs)	209	n. e. 25 (12,0)	208	n. e. [7,39; n. b.] 79 (38,0)	0,23 [0,15; 0,36]; < 0,001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs)	209	n. e. 22 (10,5)	208	n. e. 70 (33,7)	0,25 [0,15; 0,40]; < 0,001
^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EQ-5D = European Quality of Life – 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus					

b) Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom mit Plattenepithel-Histologie, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine Chemotherapie keine geeignete Therapieoption ist:

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- c) Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom mit Plattenepithel-Histologie, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine Chemotherapie eine geeignete Therapieoption ist:

ca. 250 – 750 Patientinnen und Patienten

- d) Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom mit Plattenepithel-Histologie, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine Chemotherapie keine geeignete Therapieoption ist:

ca. 490 – 1310 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Opdivo (Wirkstoff: Nivolumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 14. April 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nivolumab darf nur durch in der Therapie von erwachsenen Patienten mit Ösophaguskarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen erfolgen.

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer eine Patientenkarte zur Verfügung gestellt werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom mit Plattenepithel-Histologie, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine Chemotherapie eine geeignete Therapieoption ist:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab	79 613,87 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe	Für die vorliegende Nutzenbewertung stellen Paclitaxel und Docetaxel im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes geeignete Komparatoren dar. Diese Arzneimittel sind jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden.

- b) Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom mit Plattenepithel-Histologie, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine Chemotherapie keine geeignete Therapieoption ist:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab	79 613,87 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26,1	1 853,10 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 1. Juli 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 1. Juli 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Nivolumab
(neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom des Ösophagus,
vorbehandelte Patienten)**

Vom 1. Juli 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. Juli 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 17. Juni 2021 (BANz AT 08.07.2021 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Nivolumab gemäß dem Beschluss vom 3. Juni 2021 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Nivolumab

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. November 2020):

OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie indiziert.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 1. Juli 2021):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom mit Plattenepithel-Histologie, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine Chemotherapie eine geeignete Therapieoption ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

- b) Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom mit Plattenepithel-Histologie, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine Chemotherapie keine geeignete Therapieoption ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:



Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom mit Plattenepithel-Histologie, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine Chemotherapie eine geeignete Therapieoption ist:

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑ ↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↑	Vorteil bei den schweren UEs und im Detail bei den spezifischen UEs

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie ATTRACTION-3:

Nivolumab vs. Docetaxel oder Paclitaxel

Studiendesign: offen, randomisiert, kontrolliert

Mortalität

Endpunkt	Nivolumab		Docetaxel oder Paclitaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis</i> n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis</i> n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben	210	10,91 [9,23; 13,34] 160 (76,2)	209	8,38 [7,20; 9,86] 173 (82,8)	0,77 [0,62; 0,96]; 0,019 AD: 2,53 Monate

Morbidität

Endpunkt	Nivolumab		Docetaxel oder Paclitaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis</i> n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis</i> n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Progressionsfreies Überleben (PFS)	210	1,68 [1,51; 2,79] 194 (92,4)	209	4,04 [3,02; 4,21] 196 (93,8)	4,04 [3,02; 4,21]; 0,3315

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Keine verwertbaren Daten.				
--------------------------------	---------------------------	--	--	--	--

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie nicht untersucht.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-121) und dem Addendum (A21-62) sofern nicht anders indiziert.



Nebenwirkungen

Endpunkt	Nivolumab		Docetaxel oder Paclitaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
	209	0,46 [0,30; 0,53] 190 (90,9)	208	0,26 [0,20; 0,26] 206 (99,0)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	209	20,34 [8,11; n. b.] 79 (37,8)	208	11,10 [6,93; n. b.] 88 (42,3)	0,79 [0,58; 1,07]; 0,123
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	209	7,62 [5,39; n. b.] 99 (47,4)	208	0,71 [0,49; 0,99] 159 (76,4)	0,36 [0,28; 0,47]; < 0,001
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	209	n. e. 30 (14,4)	208	n. e. 33 (15,9)	0,84 [0,51; 1,38]; 0,485
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Immunvermittelte UEs		Keine verwertbaren Daten.			
Stomatitis (PT, UEs)	209	n. e. 9 (4,3)	208	n. e. 26 (12,5)	0,32 [0,15; 0,68]; 0,002
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, UEs)	209	12,06 [7,06; n. b.] 86 (41,1)	208	1,41 [1,02; 2,46] 138 (66,3)	0,46 [0,35; 0,60]; < 0,001
Appetit vermindert (PT, UEs)	209	n. e. 44 (21,1)	208	n. e. 72 (34,6)	0,03 [< 0,01; 0,07]; < 0,001
Alopezie (PT, UEs)	209	n. e. 5 (2,4)	208	n. e. [0,95; n. b.] 100 (48,1)	0,03 [< 0,01; 0,07]; < 0,001
Skelettmuskulatur-, Bindege- webs- und Knochenerkrankungen (SOC, UEs)	209	22,57 [15,31; 22,57] 38 (18,2)	208	n. e. 59 (28,4)	0,51 [0,33; 0,77]; 0,001
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs)	209	n. e. 27 (12,9)	208	3,48 [2,17; 14,29] 107 (51,4)	0,18 [0,12; 0,28]; < 0,001
Febrile Neutropenie (PT, SUEs)	209	n. e. 2 (1,0)	208	n. e. 17 (8,2)	0,11 [0,03; 0,48]; < 0,001
Hyponatrimie (PT, schwere UEs)	209	n. e. 3 (1,4)	208	n. e. 11 (5,3)	0,28 [0,08; 1,00]; 0,037
Untersuchungen (SOC, schwere UEs)	209	n. e. 25 (12,0)	208	n. e. [7,39; n. b.] 79 (38,0)	0,23 [0,15; 0,36]; < 0,001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs)	209	n. e. 22 (10,5)	208	n. e. 70 (33,7)	0,25 [0,15; 0,40]; < 0,001

^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EQ-5D = European Quality of Life – 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus



- b) Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom mit Plattenepithel-Histologie, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine Chemotherapie keine geeignete Therapieoption ist:

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔ : kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom mit Plattenepithel-Histologie, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine Chemotherapie eine geeignete Therapieoption ist:

ca. 250 bis 750 Patientinnen und Patienten

- b) Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom mit Plattenepithel-Histologie, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine Chemotherapie keine geeignete Therapieoption ist:

ca. 490 bis 1 310 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Opdivo (Wirkstoff: Nivolumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 14. April 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nivolumab darf nur durch in der Therapie von erwachsenen Patienten mit Ösophaguskarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen erfolgen.

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer eine Patientenkarte zur Verfügung gestellt werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom mit Plattenepithel-Histologie, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine Chemotherapie eine geeignete Therapieoption ist:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab	79 613,87 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe	Für die vorliegende Nutzenbewertung stellen Paclitaxel und Docetaxel im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe geeignete Komparatoren dar. Diese Arzneimittel sind jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden.



- b) Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom mit Plattenepithel-Histologie, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine Chemotherapie keine geeignete Therapieoption ist:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient				
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Nivolumab	79 613,87 €				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2021)					
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt					
Sonstige GKV-Leistungen:					
Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26,1	1 853,10 €

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 1. Juli 2021 in Kraft. Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 1. Juli 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 16. Dezember 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Nivolumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. April 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 11. Mai 2021 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. **Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, vorbehandelte Patienten)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Nivolumab
- **Handelsname:** Opdivo
- **Therapeutisches Gebiet:** Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.01.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.04.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.04.2021
- **Beschlussfassung:** Anfang Juli 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 Verfo

! Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-01-01-D-618)

Modul 1

(pdf 202,33 kB)

Modul 2

(pdf 245,37 kB)

Modul 3

(pdf 1,33 MB)

Modul 4

(pdf 17,50 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 985,74 kB)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom des Ösophagus Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Nivolumab (Opdivo®))

OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie indiziert.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Best-Supportive Care

Stand der Information: November 2020

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.04.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 443,93 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.04.2021
 - Mündliche Anhörung: 10.05.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 03.05.2021 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(doc: 155,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.04.2021** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Nivolumab - 2021-01-01-D-618*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 10.05.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.05.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Juli 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.07.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.08.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom des Ösophagus)

Verfahren vom 01.05.2016 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.05.2016 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 15.06.2016 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.01.2017 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.06.2017 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 15.06.2017 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.07.2017 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 15.06.2018 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.09.2018 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 15.02.2019 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 15.12.2020 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Verfahren vom 01.04.2021 (Verfahren nach § 35a SGB V begonnen)

Letzte Änderungen | [als RSS-Feed](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10.05.2021 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Nivolumab**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	22.04.2021
Roche Pharma AG	19.04.2021
MSD SHARP & DOHME GmbH	22.04.2021
AIO, DEGRO, DGHO, DGVS	22.04.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.04.2021

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Fr. Dr. Hartmann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Kupas	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Löser	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Nouvertné	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Roche Pharma AG						
Hr. Dr. Becker	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Judin	ja	nein	nein	nein	nein	nein
MSD SHARP & DOHME GmbH						
Fr. Frank-Tewaag	ja	nein	nein	ja	nein	ja
Fr. Yearley	ja	nein	nein	nein	nein	nein
AIO, DEGRO, DGHO, DGV						
Hr. Dr. Thuss-Patience	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Hr. Prof. Dr. Lordick	nein	ja	nein	ja	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Möhler	nein	ja	ja	ja	ja	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	22. April 2021
Stellungnahme zu	Nivolumab/OPDIVO® im Anwendungsgebiet L, als Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie. (Vorgangsnummer 2021-01-01-D-618) IQWiG-Berichte – Nr. 1087, Dossierbewertung, A20-121, Version 1.0, 30.03.2021
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich auf die Untersuchung von Wirksamkeit und Verträglichkeit des <i>Programmed Cell Death Protein-1</i> (PD-1) Checkpoint-Inhibitors Nivolumab als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie. [1]</p> <p>Das Ösophaguskarzinom ist eine aggressive maligne Tumorerkrankung mit sehr schlechter Prognose. Für das Jahr 2020 prognostiziert das Robert-Koch-Institut (RKI) 6.100 Neuerkrankungen bei Männern und 1.800 bei Frauen. [2] Die relative 10-Jahres Überlebensrate liegt bei 17-21 %. [2] Histologisch werden Adeno- und Plattenepithelkarzinome unterschieden. Proximale Ösophaguskarzinome vom Plattenepithel-Typ haben eine schlechtere Prognose als Adenokarzinome. [3] Die stadienunabhängige 5-Jahres-Überlebensrate beträgt beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus 10-20 %. [4] Das mediane Gesamtüberleben bei Patienten im Stadium IV in einem guten Allgemeinzustand liegt dabei unter einem Jahr. [5]</p> <p>Das hier relevante Anwendungsgebiet umfasst Patienten, die nach einer vorangegangenen fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie ein Rezidiv oder einen Progress erleiden und bei denen eine erneute Platin-haltige Therapie nicht sinnvoll ist. [6, 7] Für die Patienten im Anwendungsgebiet von Nivolumab sind kurative</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Weitere Anmerkungen siehe auch unter den spezifischen Aspekten.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapieansätze wie die Operation oder die Bestrahlung des Tumors keine Option mehr. Das mediane Gesamtüberleben (<i>OS, Overall Survival</i>) beträgt bei Patienten in diesem Anwendungsgebiet nur noch ca. 5 Monate. [5, 8] Seit Jahren wurden keine neuen Therapieoptionen zugelassen. Die Mortalitätsraten bleiben daher unverändert und der therapeutische Bedarf ist sehr hoch. Die Behandlung erfolgt palliativ und patientenindividuell. [6]</p> <p>Leitlinienübergreifend wird die Evidenzlage in der Zweitlinientherapie grundsätzlich als sehr begrenzt beschrieben. [6, 9, 10] Taxane, Platinderivate und Irinotecan werden als Zweitlinientherapie im Versorgungsalltag eingesetzt und in den Leitlinien empfohlen, sind jedoch zur Behandlung des Ösophaguskarzinoms in der Zweitlinientherapie nicht zugelassen. [8, 11-15] Daten zur Wirksamkeit dieser Zweitlinientherapie stehen nur aus kleineren Phase-II-Studien zur Verfügung. Auf die Diskrepanz zwischen Leitlinien-Empfehlung und Versorgungsalltag einerseits und dem Zulassungsstatus andererseits weist auch der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ausdrücklich hin. [16]</p> <p>Wie oben dargestellt ist die Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie eine Herausforderung. Aus den Empfehlungen der Behandlungsleitlinien und der sehr begrenzten Studienlage ließ sich bis zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung und vor der Zulassung von Nivolumab kein etablierter Therapiestandard für das angestrebte Anwendungsgebiet ableiten. Die einzige zugelassene Substanz Mitomycin spielt weder in den Therapieleitlinien noch in der Versorgungsrealität eine maßgebliche Rolle.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aus Sicht des G-BA ist die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) im Allgemeinen Best-Supportive Care (BSC). [16] Eine Anwendung von Chemotherapien im Rahmen der Definition einer Best-Supportive Care ist in diesem Fall laut G-BA sachgerecht, sofern damit individuell eine Symptomkontrolle erzielt werden soll.</p> <p>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) folgt der Festlegung des G-BA im Hinblick auf die zVT und konkretisiert dabei die relevanten Patientenpopulationen innerhalb der zVT BSC:</p> <p>Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist:</p> <ul style="list-style-type: none">a) Antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes im Rahmen einer BSC <p>Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist:</p> <ul style="list-style-type: none">b) Best-Supportive Care (exklusive antineoplastischer Therapie) <p>Entsprechend der üblichen klinischen Praxis sollte nach Ansicht von BMS eine Aufteilung der Patientenpopulation und zVT hinsichtlich der Eignung für eine weitere antineoplastische Therapie erfolgen. Eine Chemotherapie mit den beiden Taxanen Docetaxel oder Paclitaxel für Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist, ist somit innerhalb der zVT BSC abgebildet.</p> <p>Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet bei Patienten aus Teilpopulation a), für die eine weitere antineoplastische Therapie im Rahmen einer BSC angezeigt ist, basiert auf der Zulassungsstudie ATTRACTION-3, in welcher Nivolumab mit einer Chemotherapie</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(Paclitaxel oder Docetaxel) verglichen wird. Für die Bewertung von Nivolumab gegenüber BSC exklusive antineoplastischer Therapie bei Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist (Teilpopulation b), konnten keine geeigneten Studien identifiziert werden.</p> <p>Bei ATTRACTION-3 handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte, multizentrische und multinationale Phase-III-Zulassungsstudie, welche aufgrund der niedrigen Prävalenz des Ösophaguskarzinoms mit Plattenepithelhistologie (ESCC, <i>Esophageal Squamous Cell Carcinoma</i>) in westlichen Ländern überwiegend an asiatischen Patienten durchgeführt wurde, jedoch ebenfalls einen geringen Teil kaukasischer Patienten (darunter auch deutsche Patienten) einschloss. Die Therapieoptionen sind im palliativen Setting regional vergleichbar und es bestehen keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben. Aufgrund der Eigenschaften von Nivolumab kann von einem vergleichbaren Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil in den verschiedenen ethnischen Gruppen ausgegangen werden. Die pharmakokinetischen Daten zeigen keinen klinisch relevanten Unterschied zwischen den ethnischen Gruppen. Auch wird aufgrund der biologischen Eigenschaften des Tumors ein vergleichbares Ansprechen zwischen asiatischen und kaukasischen Patienten erwartet. Es handelt sich biologisch um dieselbe Erkrankung, zu welcher die gleichen Risikofaktoren führen. Damit besteht eine adäquate Vergleichbarkeit als Voraussetzung für einen Evidenztransfer gemäß des im "Concept paper on extrapolation of efficacy and safety in medicine development" der europäischen Arzneimittelagentur (EMA, <i>European Medicines Agency</i>) dargestellten Vorgehens.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP, <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>) der EMA kommt in seinem Bewertungsbericht vom 15. Oktober 2020 zum Schluss, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der asiatischen Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus auf europäische Patienten gegeben ist. [17] Weder die Subgruppenanalysen zur Ethnizität in der Studie ATTRACTION-3 noch die Subgruppenanalysen zur Ethnizität der Studie CheckMate 577 zur adjuvanten Behandlung von Patienten mit ESCC zeigen in Bezug auf Endpunkte Hinweise auf Interaktionen, sodass die Ergebnisse der Studie ATTRACTION-3 auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können. [18, 19]</p> <p>Die Behandlung mit Nivolumab zeigt in der Studie ATTRACTION-3 im Vergleich zum Kontrollarm (antineoplastische Therapie) hinsichtlich des Gesamtüberlebens einen signifikanten Unterschied zugunsten von Nivolumab gegenüber dem Kontrollarm (HR = 0,77 [95 %-KI: 0,62; 0,96], $p = 0,0189$). Das Sterberisiko wird durch Nivolumab um 23 % gegenüber dem Kontrollarm gesenkt. Die mediane Überlebenszeit beträgt unter Nivolumab 10,91 Monate [95 %-KI: 9,23; 13,34] gegenüber 8,38 Monaten [95 %-KI: 7,20; 9,86] im Kontrollarm.</p> <p>Bei der Auswertung der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-Visuelle Analogskala (EQ-5D-VAS, <i>European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions - Visuelle Analogskala</i>) zeigt sich ein klinisch relevanter und statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab gegenüber dem Kontrollarm (<i>Minimal Important Difference</i> [MID] 7 Punkte: HR = 0,70 [95 %-KI: 0,52; 0,93], $p = 0,0127$). Die Sensitivitätsanalysen mit einer MID von 10 und 15 Punkten bestätigen diesen Vorteil. [18, 20] Die ergänzenden Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EQ-5D</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Index-Wert bestätigen den signifikanten Vorteil von Nivolumab gegenüber dem Kontrollarm: Die Auswertung der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EQ-5D-3L (<i>European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions 3 Level Version</i>) (Indexwert, MID = 0,08) ergibt einen statistisch signifikanten Vorteil für Nivolumab gegenüber dem Kontrollarm (HR = 0,69 [95 %-KI: 0,52; 0,93], p = 0,0135).</p> <p>Das Risiko für schwere unerwünschte Ereignisse (UE) ist unter Nivolumab gegenüber dem Kontrollarm um nahezu zwei Drittel (64 %) reduziert (UE ≥ Grad 3: HR = 0,36 [95 %-KI: 0,28; 0,47], p < 0,0001). Am häufigsten ist eine signifikante Vermeidung von schweren febrilen Neutropenien, Leukopenien und Neutropenien unter Nivolumab zu beobachten. Es besteht für Nivolumab im Vergleich zum Kontrollarm ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.</p> <p>Das Risiko des Auftretens von schwerwiegenden UE (SUE) zeigt einen numerischen Vorteil zugunsten von Nivolumab mit einer Risikoreduktion um 21 % (p = 0,1225). Bei schwerwiegenden febrilen Neutropenien zeigt sich ein signifikanter Vorteil von Nivolumab im Vergleich zum Kontrollarm. Das Risiko für einen Therapieabbruch wegen UE zeigt ebenfalls einen numerischen Vorteil zugunsten von Nivolumab mit einer Risikoreduktion um 16 % (p = 0,4848).</p> <p>Die Therapie mit Nivolumab als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie bietet aufgrund der moderaten Verlängerung der Überlebensdauer sowie der bedeutsamen Vermeidung schwerer Nebenwirkungen einen Anhaltspunkt für einen</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>beträchtlichen Zusatznutzen im Sinne von § 5 Abs. 7 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) im Vergleich zum Kontrollarm. Diese Einschätzung wird durch die Verbesserung des therapierelevanten Nutzens hinsichtlich des Gesundheitszustandes und ergänzend auch der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gestützt. Dem konsistent über die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit hinweg gezeigten Zusatznutzen steht in keinem der patientenrelevanten Endpunkte ein Nachteil oder größerer Schaden gegenüber.</p> <p>Nivolumab stellt somit die einzige zugelassene, wirksame und gut verträgliche Therapieoption für diese Therapielinie als Alternative zu einer Therapie mit Best-Supportive Care (BSC) dar.</p> <p>Die randomisierte kontrollierte Studie (RCT, <i>Randomized Controlled Trial</i>) ATTRACTION-3 ist die erste Phase-III-Studie mit belastbaren Daten, die zur Zulassung in einer sonst deutlich limitierten Therapiesituation geführt hat. Durch die positiven Ergebnisse sowohl beim Gesamtüberleben als auch bei der Morbidität und der Verträglichkeit steht mit Nivolumab eine Immuntherapie für Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoro-pyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie zur Verfügung, die die Prognose ihrer Erkrankung verbessert. Der hohe Stellenwert von Nivolumab in diesem Anwendungsgebiet wird auch durch die rasche Aufnahme in die neusten deutschen und US-Leitlinien-Empfehlungen bestätigt. [7, 21, 22]</p> <p><u>Zusammenfassung der Stellungnahme zur Nutzenbewertung</u></p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) sieht die Studie ATTRACTION-3 zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zVT als nicht geeignet an, bewertet deren Ergebnisse nicht und bescheinigt Nivolumab daher insgesamt keinen Zusatznutzen.</p> <p>Diese Sicht teilt BMS nicht. In der deutschen Versorgungspraxis erhält in dieser Therapielinie nur ein geringer Anteil an Patienten BSC ohne eine weitere antineoplastische Therapie. Die Mehrheit der Patienten bekommt ein Taxan, Paclitaxel oder Docetaxel (siehe dazu den Kantar Health Report Germany in Modul 3L Abschnitt 3.1). In der Zulassungsstudie ATTRACTION-3 hatten die Prüffärzte vor Randomisierung folgerichtig die Auswahlmöglichkeit zwischen diesen beiden Taxanen. Die Komparatoren der Zulassungsstudie, Docetaxel und Paclitaxel, decken somit die deutsche Versorgungspraxis hinreichend ab und stellen die antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes im Rahmen einer BSC für Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist (Gesamtpopulation der Studie ATTRACTION-3), adäquat dar.</p> <p>Zu folgenden spezifischen Aspekten wird im weiteren Abschnitt seitens BMS Stellung genommen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Unsachgemäße Aufteilung der Patientenpopulation des Anwendungsgebiets in 2 Teilpopulationen, unklare Abgrenzung der (Ziel)Kriterien• Verbot von Substanzen im Sinne einer BSC in der Studie ATTRACTION-3	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Kritik an der Wahl der Taxane als Komparator• Abschließende fehlende Eignung der Studie ATTRACTION-3 zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zVT und folglich kein belegter Zusatznutzen von Nivolumab	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 6, Z. 9ff S. 7, Z. 28ff S. 12, Z. 16ff	<p><u>Unsachgemäße Aufteilung der Patientenpopulation des Anwendungsgebiets in 2 Teilpopulationen, unklare Abgrenzung der (Ziel)Kriterien</u></p> <p>Das IQWiG bemängelt, dass BMS von der Festlegung der zVT des G-BA abweicht und unsachgemäß im Anwendungsgebiet von 2 distinkten Populationen ausgeht, die sich in ihrem Therapiebedarf unterscheiden. Laut IQWiG bleibt es unklar, durch welche (Ziel)Kriterien sich die Populationen unterscheiden.</p> <p>Weiterhin erläutert das IQWiG, dass das übergreifende Therapieziel, die Palliation, eine Verlängerung des Überlebens nicht mehr miteinschließt. Es stünden vielmehr interdisziplinär zusammengestellte Therapieoptionen zur Verfügung, die als multimodale Therapie auch miteinander kombiniert werden können. Die Optionen sind neben einer Strahlentherapie, endoskopischen und chirurgischen Methoden bei gutem Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten auch eine Chemotherapie zur Symptomkontrolle. Die Entscheidung dazu sollte sich nicht singulär nach einem Patientencharakteristikum wie dem Allgemeinzustand richten, sondern im Hinblick auf das Vorliegen der individuellen Symptomatik einer jeden Patientin / eines jeden Patienten getroffen werden.</p>	<p>Hinsichtlich der Evidenz zu Arzneimitteltherapien ist festzustellen, dass für die Behandlungssituation der Zweitlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Ösophaguskarzinoms mit plattenepithelialer Histologie keine höherwertige Evidenz auf Basis von systematischen Reviews vorliegt.</p> <p>Gemäß der vorliegenden maßgeblichen S3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), Deutschen Krebshilfe und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) sowie der Leitlinie der National Institute for Health and Care Excellence (NICE) können auch palliative Chemotherapien zur Behandlung von Patienten mit Ösophaguskarzinom in der Zweitlinientherapie eingesetzt werden. In der deutschen S3-Leitlinie ist die Empfehlung für eine systemische Zweitlinientherapie mit zytotoxischen Arzneimitteln für das Plattenepithelkarzinom schwach. Die Leitlinie führt hierzu aus, dass es keine belastbaren Daten zur Wirksamkeit einer Zweitlinien-Chemotherapie beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus gibt, aber kleine Phase-II-Studien mit Substanzen wie Taxanen, Platinderivaten bzw. Irinotecan, aber auch solche mit älteren Substanzen wie Mitomycin C existieren. Die</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Stellungnahme BMS</p> <p>BMS folgt der Festlegung des G-BA, der als zVT im Rahmen der herausfordernden Therapiesituation von Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, BSC bestimmt. Der G-BA weist explizit darauf hin, dass er eine Anwendung von Chemotherapien im Rahmen der Definition einer Best-Supportive Care in diesem Fall für sachgerecht hält, sofern damit individuell eine Symptomkontrolle erzielt werden soll. [16]</p> <p>BMS konkretisiert im Dossier die verschiedenen Patientenpopulationen <u>innerhalb</u> der zVT BSC analog der üblichen klinischen Versorgungspraxis in:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) zVT für Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist: <ul style="list-style-type: none"> • Antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes im Rahmen einer BSC b) zVT für Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist: 	<p>Symptomkontrolle wäre im Rahmen einer individuellen Therapie ein theoretisches Ziel, da weder eine Verlängerung des Gesamtüberlebens noch Erhalt der Lebensqualität nachgewiesen sind.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legten die Fachgesellschaften dar, dass in der Versorgungsrealität eine Chemotherapie mit Taxanen für eine ausgewählte Patientenpopulation den empfohlenen und momentanen Therapiestandard darstellt. Die Entscheidung für oder gegen eine systemische Therapie mit antineoplastischen Wirkstoffen (Chemotherapie) basiert insbesondere auf individuellen Faktoren, zu denen die Krankheitsmerkmale und dominierenden Symptome sowie der Allgemeinzustand des Patienten zählen.</p> <p>Für die vorliegende Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird daher berücksichtigt, dass für die Behandlung mit einer Chemotherapie ein Patientenkollektiv in Betracht kommt, welches sich gegenüber Patientinnen und Patienten, die mit chemotherapiefreier Best-Supportive-Care behandelt werden, abgrenzen lässt.</p> <p>Dementsprechend wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten, für die eine Chemotherapie eine geeignete Therapieoption ist, eine Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Best-Supportive Care (exklusive antineoplastischer Therapie) <p>Für die erstgenannte Population a) beinhaltet BSC eine weitere antineoplastische Therapie, bestehend aus Docetaxel oder Paclitaxel. Für die zweitgenannte Population b) ist eine weitere antineoplastische Therapie im Rahmen von BSC zum Beispiel aufgrund bestehender Kontraindikationen, eingeschränktem Allgemeinzustand oder Patientenwunsch nicht angezeigt. Aufgrund mangelnder Evidenz erfolgt die Therapie im Anwendungsgebiet patientenindividuell. Die Maßnahmen sollten laut den Autoren der <i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</i>-Leitlinie in Abhängigkeit des Allgemeinzustandes (<i>Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, ECOG-PS</i> oder <i>Karnofsky Performance Status</i>) getroffen werden. [7] Für Patienten mit gutem Allgemeinzustand, wie sie in die <i>ATTRACTION-3</i> Studie eingeschlossen wurden, kam folgerichtig und auch dem deutschen Versorgungskontext entsprechend, ein Vergleich von Nivolumab gegenüber Docetaxel oder Paclitaxel im Rahmen von einer BSC in Frage.</p> <p>Die beiden dargestellten Patientenpopulationen bilden den Versorgungsalltag in Deutschland ab. [23, 24] Beide Behandlungsoptionen befinden sich aus Sicht von BMS im Rahmen der allgemeinen zVT-Bestimmung des G-BA. Einem Patienten, der noch für eine antineoplastische Therapie geeignet ist und von</p>	<p>Wirkstoffe Paclitaxel und Docetaxel sind zwar im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, werden jedoch in Leitlinien empfohlen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und von den Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung angewendeten medikamentösen Therapien. Im Rahmen einer Studie wird hinsichtlich der Umsetzung der Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe eine Behandlung mit den Wirkstoffen Paclitaxel oder Docetaxel als adäquat erachtet.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten, für die eine Chemotherapie keine geeignete Therapieoption ist, wurde Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Unter der Best-Supportive-Care für diese Patientenpopulation werden somit diejenigen Therapien außer einer Chemotherapie („chemotherapiefreie Best-Supportive-Care“) verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dieser nach Einschätzung des behandelnden Arztes profitieren könnte, diese vorzuenthalten, wäre unethisch.</p> <p>Das Mindestziel laut Leitlinien in der palliativen Therapie des ESCC ist die Symptomkontrolle, da die Wirksamkeit der wenigen verfügbaren Therapieoptionen bisher nur in Phase-II-Studien gezeigt werden konnte. [6-10]</p> <p>Die Symptomatik als einziges Kriterium ist zum Einschluss des Patienten in eine Studie oder zur Entscheidung für eine bestimmte Behandlungsoption nicht geeignet: Therapeutische Ziele sind in diesem Setting unter anderem, entweder die vorhandenen Symptome zu lindern oder auch einer sehr wahrscheinlich zukünftig auftretenden Symptomatik vorzubeugen.</p> <p>Die Beurteilung der Eignung für den Studieneinschluss erfolgt durch den behandelnden Arzt meist basierend auf folgenden Kriterien: anhand des Allgemeinzustands (der ECOG-PS ist ein prognostischer Wert und der international anerkannte Standard zum Einschluss in Studien), der Laborparameter, der Compliance, bestehender Kontraindikationen und des Patienten-Willens. Um die bestmögliche Behandlungsoption zu identifizieren wird der Patient als Gesamtes betrachtet und nicht auf die Symptomatik der Erkrankung reduziert.</p>	<p>Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom mit Plattenepithel-Histologie, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Best-Supportive Care <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde seitens der klinischen Experten dargelegt, dass die Entscheidung für eine Chemotherapie, insbesondere auf individuellen Faktoren basiert, zu denen die Krankheitsmerkmale und dominierenden Symptome sowie der Allgemeinzustand und Therapiewunsch des Patienten zählen. Für diese abgrenzbare Patientenpopulation stellt gemäß Stellungnehmern eine Chemotherapie mit Taxanen den Therapiestandard dar.</p> <p>In der ursprünglichen Fassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde die Behandlung mit Chemotherapie (Taxane) als eine Therapieoption im Rahmen einer Best-Supportive-Care berücksichtigt. In Anbetracht der Stellungnahmen der klinischen Experten wird es vom G-BA für den vorliegende Bewertung nunmehr als sachgerecht erachtet, die Patientenpopulation laut Anwendungsgebiet zu differenzieren in Patientinnen und Patienten, für die eine Chemotherapie eine</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>BMS konkretisiert analog der üblichen klinischen Versorgungspraxis im Dossier die verschiedenen Behandlungsoptionen/Patientenpopulationen <u>innerhalb</u> der zVT BSC in Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie im Rahmen einer BSC angezeigt ist, und Patienten, für die eine solche nicht mehr angezeigt ist. Für beide Patientenpopulationen ist BSC die entsprechende zVT, entweder mit antineoplastischer Therapie oder ohne diese, in Abhängigkeit des Gesamtbildes des Patienten. Die Studie ATTRACTION-3 deckt eine dieser zwei Patientenpopulation innerhalb des Anwendungsgebietes ab. Aus Transparenzgründen erfolgt daher auch diese Aufteilung.</p>	<p>geeignete Therapieoption bzw. für die eine Chemotherapie keine geeigneten Therapieoption ist.</p> <p>Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.</p>
S. 17, Z. 17ff	<p><u>Verbot von Substanzen im Sinne einer BSC in der Studie ATTRACTION-3</u></p> <p>Aus der Sicht des IQWiG waren Behandlungsoptionen, die laut Leitlinien zur symptomatischen Behandlung des fortgeschrittenen Ösophaguskarzinoms im Sinne einer BSC eingesetzt werden, in der ATTRACTION-3 Studie verboten und es sei dadurch eine auf die individuelle Symptomatik ausgerichtete palliative Behandlung nicht möglich gewesen.</p> <p>Stellungnahme BMS</p>	<p><u>Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Im Vergleichsarm der Studie ATTRACTION-3 wurden die Patientinnen und Patienten mit einer Monochemotherapie mit Docetaxel oder Paclitaxel behandelt. Gemäß Leitlinien und Fachgesellschaften kann für Patienten mit einem guten Allgemeinzustand eine systemische Therapie zur Symptomkontrolle im Rahmen der palliativen Behandlung infrage kommen. Über eine antineoplastische Therapie hinausgehende Behandlungsoptionen,</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Gesundheitszustand der Patienten wird wesentlich durch die besondere Belastung aufgrund der Krankheitssymptomatik bestimmt. Entsprechend erfolgt die Wahl der therapeutischen Maßnahmen im Rahmen von BSC in Abhängigkeit der patienten-individuellen Symptomatik. Aufgrund der Lokalisation der Tumoren und der damit einhergehenden schweren Belastung für den Patienten spielt die Linderung von Dysphagie, Übelkeit, Dyspnoe und/oder Schmerzen eine wichtige Rolle in der palliativen Versorgung. [22] Die symptombestimmte Verbesserung des Gesundheitszustandes der Patienten ist konsequenterweise als „schwer“ bzw. „schwerwiegend“ im Sinne der Zielgrößenkategorien des IQWiG einzustufen. [25]</p> <p>Diese Einstufung steht im Einklang mit der S3-Leitlinie zum Ösophaguskarzinom. Dort werden Empfehlungen zu einzelnen Maßnahmen hervorgehoben. [22] Die nachfolgende Tabelle stellt die relevanten, in den S3-Leitlinien empfohlenen therapeutischen medikamentösen Maßnahmen im Rahmen der BSC dar. [22, 26] Für die Patientengruppe mit symptomatischen metastasierten Ösophaguskarzinom umfasst BSC auch lokale Therapien (perkutane Radiochemotherapie, Brachytherapie oder Stentimplantation) mit palliativer Zielsetzung.</p> <p>Tabelle 1: Relevante empfohlene Maßnahmen im Rahmen der BSC basierend auf den S3-Leitlinien [22, 26]</p>	<p>die laut Leitlinien zur symptomatischen Behandlung des fortgeschrittenen Ösophaguskarzinoms im Rahmen einer Best-Supportive-Care eingesetzt werden, waren in der Studie nicht erlaubt bzw. nicht als Teil der Intervention vorgesehen und konnten nur nach Beendigung der Studienbehandlung erfolgen. In ihren Stellungnahmen haben die Fachgesellschaften dargelegt, dass den Patientinnen und Patienten in der Studie dennoch keine medizinisch indizierten Maßnahmen, die einer Best-Supportive-Care zuzuordnen wären, vorenthalten worden sind, insofern dass diese bei Studieneinschluss noch nicht benötigt wurden. In den Fällen, in denen entsprechende Maßnahmen im weiteren Krankheitsverlauf benötigt wurden, wäre von einer Tumorprogression auszugehen in deren Folge die Studienbehandlung gemäß dem Protokoll beendet wird und die Patientinnen und Patienten anschließend entsprechend behandelt werden können.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																														
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Maßnahme</th> <th>Symptom/Komplikation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Medikamentöse Therapien</td> </tr> <tr> <td>Nicht-opioide Analgetika</td> <td>Schmerzen (u.a. thorakale)</td> </tr> <tr> <td>Opioide</td> <td>Dyspnoe, Schmerzen (u.a. thorakale)</td> </tr> <tr> <td>Kortikosteroide</td> <td>Dyspnoe, symptomatische Hirnmetastasen und Rückenmarkkompression, Übelkeit und Erbrechen, Inappetenz</td> </tr> <tr> <td>Bronchodilatoren</td> <td>Dyspnoe</td> </tr> <tr> <td>Benzodiazepine</td> <td>Angst und Panikattacken, Dyspnoe</td> </tr> <tr> <td>Antidepressiva</td> <td>Depression, Angst, Schmerz (u.a. thorakale)</td> </tr> <tr> <td>Laxanzien</td> <td>Obstipation (insbesondere bei Opioidtherapie)</td> </tr> <tr> <td>Levodropropizin oder Dihydrocodein</td> <td>Husten</td> </tr> <tr> <td>Metoclopramid</td> <td>Übelkeit und Erbrechen</td> </tr> <tr> <td>Antikonvulsiva</td> <td>Krampfanfälle in Folge von Hirnmetastasen</td> </tr> <tr> <td>Cannabinoide</td> <td>Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Appetitsteigerung</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Strahlentherapie</td> </tr> <tr> <td>Palliative Radio (chemo)therapie</td> <td>Lokalen Symptome (z. B. Blutung, Stenose, Kompression)</td> </tr> </tbody> </table>	Maßnahme	Symptom/Komplikation	Medikamentöse Therapien		Nicht-opioide Analgetika	Schmerzen (u.a. thorakale)	Opioide	Dyspnoe, Schmerzen (u.a. thorakale)	Kortikosteroide	Dyspnoe, symptomatische Hirnmetastasen und Rückenmarkkompression, Übelkeit und Erbrechen, Inappetenz	Bronchodilatoren	Dyspnoe	Benzodiazepine	Angst und Panikattacken, Dyspnoe	Antidepressiva	Depression, Angst, Schmerz (u.a. thorakale)	Laxanzien	Obstipation (insbesondere bei Opioidtherapie)	Levodropropizin oder Dihydrocodein	Husten	Metoclopramid	Übelkeit und Erbrechen	Antikonvulsiva	Krampfanfälle in Folge von Hirnmetastasen	Cannabinoide	Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Appetitsteigerung	Strahlentherapie		Palliative Radio (chemo)therapie	Lokalen Symptome (z. B. Blutung, Stenose, Kompression)	
Maßnahme	Symptom/Komplikation																															
Medikamentöse Therapien																																
Nicht-opioide Analgetika	Schmerzen (u.a. thorakale)																															
Opioide	Dyspnoe, Schmerzen (u.a. thorakale)																															
Kortikosteroide	Dyspnoe, symptomatische Hirnmetastasen und Rückenmarkkompression, Übelkeit und Erbrechen, Inappetenz																															
Bronchodilatoren	Dyspnoe																															
Benzodiazepine	Angst und Panikattacken, Dyspnoe																															
Antidepressiva	Depression, Angst, Schmerz (u.a. thorakale)																															
Laxanzien	Obstipation (insbesondere bei Opioidtherapie)																															
Levodropropizin oder Dihydrocodein	Husten																															
Metoclopramid	Übelkeit und Erbrechen																															
Antikonvulsiva	Krampfanfälle in Folge von Hirnmetastasen																															
Cannabinoide	Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Appetitsteigerung																															
Strahlentherapie																																
Palliative Radio (chemo)therapie	Lokalen Symptome (z. B. Blutung, Stenose, Kompression)																															

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<table border="1" data-bbox="288 523 1173 619"> <tr> <td data-bbox="288 523 607 571"></td> <td data-bbox="607 523 1173 571">Hirnmetastasen</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 571 607 619">Palliative Brachytherapie</td> <td data-bbox="607 571 1173 619">Dysphagie, Lebensqualität</td> </tr> </table> <p data-bbox="288 635 1173 738">Laut Studienbericht der ATTRACTION-3 Studie waren folgende Begleitmedikationen, unter anderem während der Studienphase, nicht erlaubt:</p> <ol data-bbox="288 754 1173 1034" style="list-style-type: none"> 1. Immunsuppressiva und Kortikosteroide* 2. Jegliche Anti-Tumorthherapie (inklusive Chemotherapie, zielgerichtete Therapie und Immuntherapie) 3. Chirurgische Eingriffe an bösartigen Tumoren 4. Radio(chemo)therapie 5. Radiotherapeutika <p data-bbox="288 1050 1173 1153">* Kortikosteroide zur topischen Anwendung waren erlaubt, systemische Kortikosteroide waren temporär erlaubt (z.B. zum Management von Nebenwirkungen)</p> <p data-bbox="288 1169 1173 1383">Die seitens des IQWiG angemerkt über die Monochemotherapien hinausgehenden unerlaubten Behandlungsoptionen, die laut Leitlinien zur symptomatischen Behandlung des fortgeschrittenen Ösophaguskarzinoms im Sinne von BSC eingesetzt werden, betreffen somit nur systemische Kortikosteroide zur dauerhaften Anwendung und</p>		Hirnmetastasen	Palliative Brachytherapie	Dysphagie, Lebensqualität	
	Hirnmetastasen					
Palliative Brachytherapie	Dysphagie, Lebensqualität					

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Strahlentherapien. Diese beiden Therapien waren bei der ATTRACTION-3 Studie aufgrund des potenziellen Einflusses auf die Erhebung der Verträglichkeit und der Wirksamkeit untersagt. Chirurgische Maßnahmen stellen für die Patienten in dieser besonderen Therapiesituation eine nicht mehr tolerierbare Belastung dar und kommen daher als Routinemaßnahme nicht mehr in Frage. Jegliche Notfallmaßnahme bzw. patientenindividuell notwendige Therapie konnte, wann immer für den Patienten erforderlich, außerhalb der Studie erbracht werden. Dies betraf bspw. sieben Patienten im Nivolumab-Arm und 15 Patienten im Vergleichsarm, die die Studienmedikation nach Protokoll aufgrund einer Operation beendet hatten. [27] Viele weitere Therapieoptionen im Rahmen von BSC waren in der Studie zulässig. Dazu zählten Analgetika (147 Patienten im Nivolumab-Arm und 153 Patienten im Vergleichsarm), Psycholeptika (83 Patienten im Nivolumab-Arm und 89 Patienten im Vergleichsarm), Medikamente für das Atmungssystem (142 Patienten im Nivolumab-Arm und 175 Patienten im Vergleichsarm) und systemische Kortikosteroide (69 Patienten im Nivolumab-Arm und 193 Patienten im Vergleichsarm). [28]</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Begleitmedikationen im Sinne von BSC waren mit Ausnahme von systemischen Kortikosteroiden zur Dauerhaften Anwendung und Strahlentherapien aufgrund deren potenziellen Einflusses auf die Erhebung der Verträglichkeit und der Wirksamkeit in der ATTRACTION-3 Studie erlaubt.	
S. 9, Z. 31ff. S. 17, Z. 23ff	<p><u>Kritik an der Wahl der Taxane als Komparator</u></p> <p>Das IQWiG verweist auf die Zulassungsunterlagen der EMA [17] und erklärt, dass durch die Wahl der Monochemotherapie mit Taxanen (Docetaxel oder Paclitaxel) anstelle von BSC als Vergleichstherapie zumindest theoretisch die Möglichkeit besteht, dass die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Nivolumab in der Studie ATTRACTION-3 überschätzt wird. Der Grund dafür sei laut EMA die (erwartete) geringe Wirksamkeit der Taxane in Kombination mit einer erhöhten Toxizität, einer Verringerung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und evtl. sogar mit einem schlechteren Gesamtüberleben.</p> <p>Des Weiteren bemängelt das IQWiG die Wahl der beiden Taxane Docetaxel und Paclitaxel als beste patientenindividuelle Wahl für alle Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe.</p> <p>Stellungnahme BMS</p>	Die Wirkstoffe Paclitaxel und Docetaxel sind zwar im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, werden jedoch in Leitlinien empfohlen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und von den und von den Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung angewendeten medikamentösen Therapien. Im Rahmen einer Studie wird hinsichtlich der Umsetzung der Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe eine Behandlung mit den Wirkstoffen Paclitaxel oder Docetaxel als adäquat erachtet.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die EMA sieht die Taxane aufgrund ihrer Empfehlungen in den Leitlinien und der internationalen regelhaften Verwendung als Zweitlinientherapieoption als geeigneten, etablierten Komparator an („<i>The administration of single-agent chemotherapy is an established 2L option. For example, taxane (docetaxel or paclitaxel) monotherapy is recommended by various clinical guidelines (Lordick et al. 2016; Kitagawa et al. 2019; 2019 NCCN Guidelines) and represents a commonly used chemotherapy option in the 2L setting worldwide (Jaffe et al. 2019a; Jaffe et al. 2019b)</i>“, „<i>Taxane monotherapy (either docetaxel or paclitaxel) is recommended by current clinical guidelines (2019 NCCN Guidelines; Lordick et al. 2016) and is thus an acceptable comparator</i>“). Des Weiteren wird in der Bewertung durch die EMA die Prüfarztwahl der Therapie positiv hervorgehoben („<i>The investigator’s choice option is acknowledged</i>“).</p> <p>Die Studie ATTRACTION-3 wurde unter anderem auch in Deutschland unter Beteiligung deutscher Prüfarzte durchgeführt. Die Eignung des Komparators wird ebenso durch die erteilte Zulassung der EMA basierend auf den Studienergebnissen bestätigt.</p> <p>Leitlinienübergreifend wird, wie im Dossier ausführlich begründet, die Evidenzlage in der Zweitlinientherapie grundsätzlich als sehr begrenzt beschrieben. [6, 9, 10, 29] In der deutschen S3-Leitlinie</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wird eine „kann“-Empfehlung für eine Zweitlinientherapie ausgesprochen, sowie die Substanzen Docetaxel, Paclitaxel, Irinotecan, Platinderivate und die ältere Substanz Mitomycin aufgeführt, da sich diese im Rahmen kleinerer Phase-II-Studien als wirksam erwiesen. [6] Die Autoren der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) und der NCCN-Leitlinie (vor Zulassung von Nivolumab) empfehlen in der Zweitlinientherapie als präferierte Behandlungsoption unabhängig von der Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1)-Expression Docetaxel, Paclitaxel oder Irinotecan und / oder BSC. [9, 29] Die Entscheidung, ob Zweitlinientherapie und BSC oder BSC allein, soll laut den Autoren der NCCN in Abhängigkeit des Allgemeinzustandes (ECOG-PS oder Karnofsky Performance Status) getroffen werden.</p> <p>Die Autoren der <i>European Society for Medical Oncology (ESMO)</i>-Leitlinie empfehlen eine palliative Monotherapie, allerdings ohne Nennung der einzelnen Wirkstoffe, oder BSC [II,B]. [10]</p> <p>Das Behandlungsschema soll sich allgemein nach der Vortherapie, den Komorbiditäten und dem Nebenwirkungsprofil richten. [6, 7]</p> <p>Auch in der deutschen Versorgungsrealität spielen Taxane in der Zweitlinientherapie eine wichtige Rolle. Laut einer Auswertung von Patientenakten erhält in der deutschen Versorgungspraxis nur ein geringer Anteil von Patienten BSC exklusive antineoplastischer Therapie. Die Mehrheit der Patienten erhält dagegen eines der</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>beiden Taxane Paclitaxel und Docetaxel im Rahmen einer BSC. Der zugelassene Wirkstoff Mitomycin sowie die in den Leitlinien aufgeführte Irinotecan-Monotherapie werden in der deutschen Versorgungsrealität (Irinotecan dabei v. a. wegen seines ungünstigen Toxizitätsprofils [schwerwiegende Diarrhoe, Neutropenie und Asthenie]) nicht eingesetzt. [23, 24]</p> <p>Real World Daten aus den USA zeigen außerdem, dass Taxane innerhalb der Zweitlinientherapie die wirksamste Therapieoption sind. [30]</p> <p>Über die patientenindividuelle Einschätzung der Prüfer wurden zum Einschluss in die Studie ATTRACTION-3 nur solche Patienten rekrutiert, für die eine Taxan-Monochemotherapie die geeignetste Therapieoption im Rahmen einer BSC ist.</p> <p>In der Zulassungsstudie ATTRACTION-3, welche einen Teil der Patientenpopulation im Anwendungsgebiet abdeckt, hatten die Prüfer vor der Randomisierung folgerichtig die Auswahlmöglichkeit zwischen den beiden Taxanen Docetaxel und Paclitaxel.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Komparatoren der Zulassungsstudie, Docetaxel und Paclitaxel, decken die deutsche Versorgungspraxis hinreichend ab und stellen</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes im Rahmen einer BSC für Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist, adäquat dar.	
S. 8, Z. 11 ff. S. 10, Z. 2 ff.	<p><u>Abschließende fehlende Eignung der Studie ATTRACTION-3 zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zVT und folglich kein belegter Zusatznutzen von Nivolumab</u></p> <p>Das IQWiG identifiziert keine relevante RCT zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zVT. Die von BMS herangezogenen Daten der Studie ATTRACTION-3 würden sich nicht für die Nutzenbewertung von Nivolumab bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom mit Plattenepithel-Histologie, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie eignen, daraus folgend läge kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zVT vor. Ein Zusatznutzen sei nicht belegt.</p> <p>Stellungnahme BMS</p> <p>Die Studie ATTRACTION-3 ist geeignet, den Zusatznutzen von Nivolumab für den Teil der Patientenpopulation im</p>	<p>Für die Nutzenbewertung von Nivolumab zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbaren, fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten Ösophaguskarzinoms mit Plattenepithel-Histologie, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine Chemotherapie eine geeignete Therapieoption ist, liegen Ergebnisse der Studie ATTRACTION-3 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Nivolumab gegenüber Docetaxel oder Paclitaxel, dessen Ausmaß vor dem Hintergrund der verbleibenden Lebenserwartung der Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Therapiesituation als eine relevante Verbesserung gewertet wird.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anwendungsgebiet zu bewerten, für den innerhalb der zVT BSC eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist. Die Studie ist übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext und stellt die erste Phase-III-Studie mit belastbaren Daten in diesem Anwendungsgebiet mit hohem therapeutischem Bedarf dar. Der Komparator-Arm der Studie, die Taxane Paclitaxel oder Docetaxel, entsprechen dem deutschen Versorgungsalltag und bilden diesen hinreichend ab.</p> <p>Für die Bewertung von Nivolumab gegenüber BSC bei Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist, konnten keine geeigneten Studien identifiziert werden.</p> <p>Für die Gesamtschau des Zusatznutzens der Therapie mit Nivolumab im Vergleich zur Behandlung mit Docetaxel oder Paclitaxel sind folgende Ergebnisse maßgeblich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität: Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen hinsichtlich des Gesamtüberlebens. • Morbidität: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen hinsichtlich des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS. 	<p>In der Endpunktkategorie Morbidität liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. Somit können auch keine Aussagen dazu getroffen werden, wie sich die Behandlung mit Nivolumab auf die Krankheitssymptomatik auswirkt, die in der vorliegenden Patientenpopulation in der Versorgungsrealität ausgeprägt ist.</p> <p>In der Studie ATTRACTION-3 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht erhoben. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird insbesondere in dem hier vorliegenden fortgeschrittenen Erkrankungs- und Behandlungsstadium mit einer palliativen Zielsetzung der Therapie ein hoher Stellenwert beigemessen.</p> <p>In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich insgesamt ein relevanter Vorteil für Nivolumab hinsichtlich einer Verbesserung bei schweren UEs, sowie im Detail auch bei den spezifischen UEs.</p> <p>In der Gesamtschau der vorliegenden Ergebnisse zeigt sich eine Verbesserung im Gesamtüberleben und bei den Nebenwirkungen. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen nicht vor, zudem können keine Aussagen zu Auswirkungen auf die Krankheitssymptomatik getroffen werden. Das Ausmaß der Verbesserung im therapeutischen Nutzen wird insgesamt als eine relevante, jedoch nicht mehr als geringe Verbesserung bewertet.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Verträglichkeit: Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen für Nivolumab hinsichtlich UE \geq Grad 3. <p>Die Therapie mit Nivolumab als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie bietet aufgrund der moderaten Verlängerung der Überlebensdauer, sowie der bedeutsamen Vermeidung schwerer Nebenwirkungen einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen im Sinne von § 5 Abs. 7 AM-NutzenV im Vergleich zum Kontrollarm. Diese Einschätzung wird durch die Verbesserung des therapielevanten Nutzens hinsichtlich des Gesundheitszustandes und ergänzend auch der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gestützt. In keinem der patientenrelevanten Endpunkte steht dem konsistent über die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit hinweg gezeigten Zusatznutzen ein Nachteil oder größerer Schaden gegenüber.</p> <p>Nivolumab stellt damit die erste und derzeit einzige zugelassene, wirksame und gut verträgliche Therapieoption für diese Therapielinie als Alternative zu einer Therapie mit BSC, inkl. Chemotherapien, dar. Der hohe Stellenwert von Nivolumab in</p>	<p>Somit wird für Nivolumab im Vergleich zu der Behandlung mit Docetaxel oder Paclitaxel ein geringer Zusatznutzen festgestellt.</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie ATTRACTION-3.</p> <p>Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig bewertet.</p> <p>Das Verzerrungspotential für die Ergebnisse zu den Endpunkten schwerwiegende, nicht schwere spezifische UEs sowie zum Endpunkt Abbruch wegen UEs als hoch bewertet.</p> <p>Zusätzlich besteht eine Unsicherheit in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen darin, dass keine Aussagen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zur Krankheitssymptomatik getroffen werden können, da diesen in dem hier vorliegenden fortgeschrittenen Erkrankungs- und Behandlungsstadium mit einer palliativen Zielsetzung der Therapie ein hoher Stellenwert beigelegt wird.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>diesem Anwendungsgebiet wird auch durch die rasche Aufnahme in die neusten deutschen und US-Leitlinien-Empfehlungen bestätigt. [7, 21, 22]</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Für die Bewertung von Nivolumab gegenüber BSC bei Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist, konnten keine geeigneten Studien identifiziert werden, ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>Für die Bewertung von Nivolumab gegenüber antineoplastischer Therapie (Paclitaxel, Docetaxel) im Rahmen einer BSC bei Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist, liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.</p>	<p>Diese Limitationen führen insgesamt dazu, dass die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen als „Anhaltspunkt“ eingestuft wird.</p>

Literaturverzeichnis

1. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. Stand: 11.2020. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 20.04.2021]. 2020.
2. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe. Korrigierte Fassung vom 17.08.2020 [online]. Stand: 2020. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?_blob=publicationFile [Zugriff: 21.04.2021]. 2020.
3. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT). 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020. Versorgungssituation beim Magen- und Ösophaguskarzinom [online]. Stand: 21.02.2020. URL: https://www.adt-netzwerk.de/forschung_mit_krebsregisterdaten/qualitaetskonferenzen/allgemein/bisherige_auswertungen/8_boqk_2020/thumb.php?pdf&b=L3BkZi9RdWFsaXTDpHRza29uZmVyZW56LzlwMjAvVVBQRVJHSSBES0sgMjAyMC5wZGY%3D [Zugriff: 17.09.2020]. 2020.
4. Hubert J. Stein, Burkhardt H. von Rahden. PROGNOSTIC FACTORS IN SPECIFIC CANCERS; DIGESTIVE SYSTEM TUMORS; Chapter 12. Esophagus Cancer. In: Mary K. Gospodarowicz, Brian O'Sullivan, Leslie H. Sobin, editors.: Prognostic Factors in Cancer, 3rd Edition. Wiley. 2006.
5. Lagergren, J., Smyth, E., Cunningham, D., Lagergren, P. Oesophageal cancer. Lancet (London, England) 2017; 390(10110): 2383-2396.
6. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG). S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus Langversion 2.0 [online]. Stand: 12.2018. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oesophaguskarzinom/> [Zugriff: 16.09.2020]. 2018.
7. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 2.2021 [online]. Stand: 03.2021. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site [Zugriff: 09.04.2021]. 2021.
8. Thallinger, C. M., Raderer, M., Hejna, M. Esophageal cancer: a critical evaluation of systemic second-line therapy. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2011; 29(35): 4709-14.
9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien Ösophaguskarzinom (ICD-10 C15) [online]. Stand: 12.2018. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom> [Zugriff: 16.09.2020]. 2018.

10. Lordick, F., Mariette, C., Haustermans, K., Obermannová, R., Arnold, D. et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016; 27(suppl 5): v50-v57.
11. Hikma Farmacêutica (Portugal) S.A. Fachinformation Cisplatin-Lösung Ribosepharm [online]. Stand: 12.2018. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 20.04.2021]. 2018.
12. onkavis GmbH. Fachinformation: Irinotecan onkavis 20 mg/ml [online]. Stand: 09.2019. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 20.04.2021]. 2019.
13. onkavis GmbH. Fachinformation: Paclitaxel onkavis 6 mg/ml [online]. Stand: 01.2020. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 20.04.2021]. 2020.
14. Sanofi Mature IP. Fachinformation TAXOTERE® 20 mg/1 ml, TAXOTERE® 80 mg/4 ml, TAXOTERE® 160 mg/8 ml [online]. Stand: 04.2020. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 20.04.2021]. 2020.
15. onkavis GmbH. Fachinformation Carboplatin onkavis 10 mg/ml Infusionslösung [online]. Stand: 12.2019. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 09.04.2021]. 2019.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-292 Nivolumab zur Behandlung des nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten Ösophaguskarzinoms. Stand: 19.03.2020. 2020.
17. European Medicines Agency (EMA). CHMP extension of indication variation assessment report. OPDIVO. 15 October 2020. EMA/CHMP/507228/2020. Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0080. 2020.
18. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS). Modul 4L - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie. [online]. Stand: 16.12.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4372/2020-12-16_Modul4L_Nivolumab.pdf. 2020.
19. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS). Subgruppenanalysen zur Ethnizität der Studie CheckMate 577. 2021.
20. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS). Zusatzanalyse zum Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS (MID 15). 2021.

21. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie Ösophaguskarzinom [online]. Stand: 04.2021. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom/@@guideline/html/index.html> [Zugriff: 20.04.2021]. 2021.
22. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG). S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus Langversion 3.01 - Konsultationsfassung [online]. Stand: 02.2021. URL: https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2021/02/2021-16-12-LL_OesophagusCa_Langversion_3.01_Konsultationsfassung.pdf [Zugriff: 20.04.2021]. 2021.
23. Kantar Health. GLOBAL RETROSPECTIVE CHART SURVEY FOR ESOPHAGEAL CANCER TREATMENT PATTERNS. Final Report. Germany. Study Report v1.0. Stand: 02.03.2020. 2020.
24. Kantar Health. Sonderauswertung zum Report Germany: GLOBAL RETROSPECTIVE CHART SURVEY FOR ESOPHAGEAL CANCER TREATMENT PATTERNS. 2019.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020 [online]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf?rev=180500 [Zugriff: 05.04.2021]. 2020.
26. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG). Erweiterte S3-Leitlinien Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Langversion 2.2, September 2020, AWMF Registernummer: 128/001-OL [online]. Stand: 09.2020. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Palliativmedizin/Version_2/LL_Palliativmedizin_Langversion_2.2.pdf [Zugriff: 21.04.2021]. 2020.
27. Ono Pharmaceutical Co. Ltd. CSR ONO-4538 Phase III Study, a multicenter, randomized, open-label study in patients with esophageal cancer refractory or intolerant to combination therapy with fluoropyrimidine- and platinum-based drugs [online]. Stand: 12.03.2019. 2019.
28. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS). Begleitmedikationen in der ATTRACTION-3 Studie. 2021.
29. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers Version 3 2019 [online]. Stand: 11.2019. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site [Zugriff: 20.11.2019]. 2019.
30. Abraham, P., Gricar, J., Zhang, Y., Shankaran, V. Real-World Treatment Patterns and Outcomes in Patients Receiving Second-Line Therapy for Advanced/Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Advances in Therapy* 2020; 37(7): 3392-3403.

5.2 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	19. April 2021
Stellungnahme zu	Nivolumab/Opdivo® Behandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 1. April 2021 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Nivolumab (Opdivo®).</p> <p>Nivolumab ist als Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie indiziert (1).</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zum Ergebnis „Zusatznutzen nicht belegt“ (2).</p> <p>F. Hoffmann-La Roche entwickelt den monoklonalen anti-TIGIT-Antikörper Tiragolumab in unterschiedlichen Indikationen beim Ösophaguskarzinom.</p> <p>Roche Pharma AG nimmt im Folgenden zur Dossierbewertung des IQWiG zu Nivolumab Stellung.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>1. Keine Würdigung der therapeutischen Vorteile wegen einer als ungeeignet angesehenen Vergleichstherapie</p> <p>Patienten mit einem unheilbaren Ösophaguskarzinom und Rezidiv nach 5-FU/Platin-basierter Erstlinien-Chemotherapie befinden sich in einer desparaten Situation mit sehr wenigen verfügbaren Therapiealternativen. Dabei ist allerdings „Best Supportive Care“ (zumindest in der Auslegung, in der diese keine systemischen</p>	<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Nivolumab gegenüber Docetaxel oder Paclitaxel, dessen Ausmaß vor dem Hintergrund der verbleibenden Lebenserwartung der Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Therapiesituation als eine relevante Verbesserung gewertet wird.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>antitumorös wirkenden Medikamente umfasst) keinesfalls für alle Patienten die Therapie der Wahl. Die Therapieentscheidung ist in jedem Fall individuell zwischen Patient und behandelndem Arzt zu treffen, schließt aber die Verabreichung von antitumorösen Zweitlinienpräparaten ein, wenn der Allgemeinzustand des Patienten dies zulässt (3).</p> <p>Für die Zweitlinientherapie des Plattenepithelkarzinoms liegt bislang lediglich begrenzte Evidenz aus einigen Phase II-Studien vor, deshalb kann nur eine konsensusbasierte Empfehlung ausgesprochen werden. Laut der aktuell gültigen S3-Leitlinie „kann“ in dieser Situation bei ausreichendem Allgemeinzustand „eine Zweitlinientherapie erwogen werden“ (LoE Expertenkonsens, Konsensstärke 100%) (3).</p> <p>Es gibt außer (dem in der Praxis völlig bedeutungslosen) Mitomycin C keine zugelassenen Therapien im hier vorliegenden Anwendungsgebiet, und aufgrund der individuellen Therapieentscheidung können einschlägige Leitlinien für das Plattenepithelkarzinom auch keine allgemeingültigen Empfehlungen aussprechen. Falls eine antitumoröse Behandlung durchgeführt werden soll, sollte sich die Wahl des Therapeutikums nach der Erstlinie richten; damit sind die Taxane im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Vergleichstherapie grundsätzlich geeignet. Es ist davon auszugehen, dass die Prüfarzte beim Einschluss der Patienten in die Zulassungsstudie ATTRACTION-3 die o. g. individuelle Abwägung von Nutzen und Risiken einer Zweitlinientherapie gemeinsam mit dem Patienten vorgenommen und sich für eine aktive Therapie entschieden haben. Demnach ist die Wahl der Vergleichstherapie in der Studie sachgemäß und auch leitliniengerecht.</p>	<p>In der Endpunktkategorie Morbidität liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. Somit können auch keine Aussagen dazu getroffen werden, wie sich die Behandlung mit Nivolumab auf die Krankheitssymptomatik auswirkt, die in der vorliegenden Patientenpopulation in der Versorgungsrealität ausgeprägt ist.</p> <p>In der Studie ATTRACTION-3 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht erhoben. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird insbesondere in dem hier vorliegenden fortgeschrittenen Erkrankungs- und Behandlungsstadium mit einer palliativen Zielsetzung der Therapie ein hoher Stellenwert beigemessen.</p> <p>In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich insgesamt ein relevanter Vorteil für Nivolumab hinsichtlich einer Verbesserung bei schweren UEs, sowie im Detail auch bei den spezifischen UEs.</p> <p>In der Gesamtschau der vorliegenden Ergebnisse zeigt sich eine Verbesserung im Gesamtüberleben und bei den Nebenwirkungen. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen nicht vor, zudem können keine Aussagen zu Auswirkungen auf die Krankheitssymptomatik getroffen werden. Das Ausmaß der Verbesserung im therapeutischen Nutzen wird insgesamt als eine relevante, jedoch nicht mehr als geringe Verbesserung bewertet. Somit wird für Nivolumab im Vergleich zu der Behandlung mit Docetaxel oder Paclitaxel ein geringer Zusatznutzen festgestellt.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nivolumab bietet Patienten in der weitgehend desparaten Zweitliniensituation nach 5 FU/Platin-basierter Chemotherapie mit sehr hohem therapeutischem Bedarf aufgrund der Ergebnisse der Zulassungsstudie ATTRACTION-3 deutliche Vorteile in der Wirksamkeit gegenüber Taxanen (signifikante Senkung des Sterberisikos um 23% und des Risikos für die Verschlechterung des Gesundheitszustands um 30%). Diese Vorteile werden nicht, wie so oft, durch Nachteile in der Verträglichkeit aufgehoben, sondern – ganz im Gegenteil – ist auch die Verträglichkeit (mit einer 75%igen Reduzierung schwerer unerwünschter Ereignisse) deutlich besser.</p> <p>Ungeachtet formaler Erwägungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sollten sich diese Vorteile in einer positiven Bewertung des Zusatznutzens widerspiegeln.</p>	
<p>2. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Grundsätzlich ist es zu begrüßen, dass das IQWiG Unterstützung von medizinisch-fachlichen Beratern für die Nutzenbewertung einholt. Aus Sicht von Roche wäre hier allerdings – im Interesse aller Beteiligter – ein transparenteres und auch wissenschaftlich fundierteres Vorgehen angemessen. Dabei wären gegenüber der aktuellen Vorgehensweise (der Nominierung eines einzelnen medizinisch-fachlichen Beraters ohne Kommentar oder Begründung) insbesondere zwei Änderungen wünschenswert:</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ol style="list-style-type: none"><li data-bbox="210 384 1099 456">1. Einführung eines konsensusbasierten Verfahrens unter Hinzuziehung einer Gruppe von ausgewiesenen Experten<li data-bbox="210 477 1099 549">2. Nominierung von Ärzten mit Therapieerfahrung im gegenständlichen Anwendungsgebiet	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation; April 2021.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. A20-121 - Nivolumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Nivolumab (Ösophaguskarzinom); 30.3.2021.
3. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus; Dezember 2018.

5.3 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	22. April 2021
Stellungnahme zu	Nivolumab (OPDIVO®)
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 16, Zeile 10ff	<p>Anmerkung:</p> <p>Aus Sicht vom MSD erscheint die vom pU angegebene Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation bei aller Unsicherheit nicht unterschätzt.</p> <p>Hintergrund:</p> <p>Die Herleitung der Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation durch den pU erfolgt in mehreren Schritten: Bei seiner Berechnung berücksichtigt der pU im Betrachtungsjahr sowohl neudiagnostizierte Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium als auch Patientinnen und Patienten, die bereits in einem früheren Stadium in den Vorjahren diagnostiziert wurden, eine systemische Behandlung erhalten und im Betrachtungsjahr eine Krankheitsprogression in Form von Rezidiven oder Fernmetastasen erleiden. [1]</p> <p>Beurteilung des Vorgehens durch das IQWiG:</p> <p>„Bei seiner Berechnung berücksichtigt der pU ausschließlich neu Erkrankte und Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsprogression im Betrachtungsjahr.“ Die zu betrachtende Patientenpopulation lässt sich aber vielmehr in 3 Patientengruppen</p>	<p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgenommene Herleitung der Patientenzahlen ist rechnerisch nachvollziehbar, jedoch liegen bei einzelnen Schritten Unter- oder Überschätzungen vor.</p> <p>Die Berechnung der Zielpopulation ist beschränkt auf neu Erkrankte und Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsprogression im Behandlungsjahr.</p> <p>Zudem basieren die Anteilswerte einiger Berechnungsschritte auf Quellen, deren Repräsentativität bzw. deren Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext unklar ist.</p> <p>Der Anteilswert der Patientinnen und Patienten mit systemischer Behandlung in der Erstlinientherapie ist zusätzlich mit Unsicherheiten behaftet, da als Untergrenze der Anteil der in einem mehrjährigen Zeitraum im metastasierten Stadium diagnostizierten Patientinnen und Patienten, welche eine systemische Behandlung erhalten haben, herangezogen wurde. Ebenso ist der Anteilswert der Patientinnen und Patienten mit einer Zweitlinientherapieoption mit Unsicherheiten behaftet, da der Anteil der Patienten und Patientinnen, welche die Zweitlinientherapie im Rahmen von klinischen Studien erhalten</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unterteilen. Die Patientengruppe 1 und Patientengruppe 2 werden im Vorgehen des pU berücksichtigt, jedoch werden „Patientinnen und Patienten, die bereits im Vorjahr ein nicht resezierbares fortgeschrittenes, rezidiertes oder metastasiertes Plattenepithelkarzinom des Ösophagus aufwiesen und mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie behandelt wurden und die im Betrachtungsjahr für das zu bewertende Arzneimittel infrage kommen (Patientengruppe 3), sind nicht berücksichtigt.“ In der Gesamtschau stuft das IQWiG die Angabe der Patientenzahlen, „insbesondere unter Berücksichtigung einer differenzierteren Betrachtung der Patientinnen und Patienten aus den Vorjahren“ als Unterschätzung der wahren Größe der Zielpopulation ein. [1]</p> <p>Einschätzung aus Sicht von MSD:</p> <p>In Schritt 3.1 wird der Anteil der Patienten mit Erstdiagnose im nicht resezierbaren fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium ermittelt. Bei 31 % der Patienten mit Plattenepithelkarzinom im UICC Stadium III wird der Tumor laut pU reseziert. Nicht alle Patienten mit einem potenziell resezierbaren Tumor werden auch tatsächlich reseziert. Der resultierende Anteil an Patienten, deren Tumor nicht resezierbar ist, stellt daher eine Überschätzung dar.</p> <p>Die in Schritt 4.2 des pUs ermittelten Patienten mit systemischer Behandlung in den frühen Stadien der Erkrankung machen 60,2% der mit Erstdiagnose in den frühen bis fortgeschrittenen (resezierbaren)</p>	<p>haben, nicht berücksichtigt wurde. Beim Anteil der Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression in Form von Rezidiven oder Fernmetastasen liegt eine Unterschätzung vor, weil Patienten und Patientinnen, welche eine R0-Resektion erhalten haben, nicht berücksichtigt wurden. Zu einer Überschätzung dieses Wertes könnte führen, dass der pharmazeutische Unternehmer keine Einschränkung der Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationstherapie vorgenommen hat.</p> <p>Zur Berechnung des Anteils der Patientinnen und Patienten, für die eine Chemotherapie eine geeignete Therapieoption bzw. keine geeignete Therapieoption ist, wird auf einen Anteilswert von 30-40 % der Patientinnen und Patienten abgestellt, für die in der vorliegenden Therapiesituation eine Behandlung mit einer Chemotherapie geeignet sein kann. Dieser Anteilswert wurde der im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens von den Fachgesellschaften eingebracht und bildet laut den Stellungnehmern einen geschätzt zutreffenden Anteilswert in der Versorgungsrealität in Deutschland ab. Dieser Anteilswert wird für den vorliegenden Beschluss herangezogen da davon ausgegangen wird, dass dieser Anteilswert die Versorgungsrealität in Deutschland besser abbildet, als der durch den pharmazeutischen Unternehmer herangezogene Wert.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Stadien aus. Der Anteil bezieht sich auf den Anteil der Patienten in der Publikation von Jooste et al. (2018) [2] mit M0 in der Auswertung. Davon erhielten 60,2 % eine systemische Therapie (Chemotherapie oder Radiochemotherapie). Laut Stadieneinteilung umfasst M0 sowohl die Stadien I, II und III als auch das Stadium IVA. Daher wird der Anteil der Patienten mit einer systemischen Therapie potenziell überschätzt.</p> <p>Auf eine Darstellung der Anteile der Patienten mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationstherapie in den frühen Stadien der Erkrankung wird in Schritt 4.2 in Ermangelung von geeigneten Quellen verzichtet. Dies stellt eine zusätzliche Überschätzung dar, da es auch Patienten gibt, die mit einem anderen Schema behandelt werden.</p> <p>Aus Sicht von MSD scheint die vom pU angegebene Gesamtzahl für die Patienten der GKV-Zielpopulation in Anbetracht der genannten Überschätzungen insgesamt und entgegen der Einschätzung des IQWiG nicht unterschätzt.</p>	<p>Zusammenfassend sind die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Unsicherheiten behaftet. Dabei liegt insbesondere unter Berücksichtigung einer differenzierteren Betrachtung der Patientinnen und Patienten aus den Vorjahren in der Gesamtschau eine Unterschätzung vor, wobei das Ausmaß der Unterschätzung nicht beziffert werden kann.</p>

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), *IQWiG-Berichte – Nr. 1087 Nivolumab (Ösophaguskarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neues Anwendungsgebiet)*. 2021.
2. Jooste, V., et al., *Patterns of care and outcomes in oesophageal cancer*. *Dig Liver Dis*, 2018. **50**(11): p. 1238-1243.

5.4 Stellungnahme der AIO, DEGRO, DGHO, DGVS

Datum	22. April 2021
Stellungnahme zu	Nivolumab (Opdivo®)
Stellungnahme von	<i>AIO, DEGRO, DGHO, DGVS</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DEGRO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																						
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Diese frühe Nutzenbewertung von Nivolumab (Opdivo®) betrifft eine weitere Indikation zum Einsatz dieses Immuncheckpoint-Inhibitors und ist das erste Verfahren zu einem neuen Arzneimittel beim Ösophaguskarzinom. Nivolumab ist als Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren, fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie indiziert. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1" data-bbox="165 847 1370 1050"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subpopulationen</th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>Best Supportive Care</td> <td>beträchtlich</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand und Komorbidität, Ansprechen auf Vortherapie und Patientenwunsch. Basis in dieser Behandlungssituation ist Best Supportive Care. Ergänzend eingesetzte Zytostatika sind vor allem Taxane (Docetaxel oder Paclitaxel), in Einzelfällen auch Irinotecan sowie Bestandteile der Erstlinientherapie, wengleich beide Alternativen mit deutlich weniger Daten und 	Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	Best Supportive Care	beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Weitere Anmerkungen siehe auch unter den spezifischen Aspekten.</p>					
Subpopulationen		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																		
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																		
-	Best Supportive Care	beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-																		

Stellungnehmer: AIO, DEGRO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erfahrungen belegt sind als eine Zweitlinientherapie mit Taxanen. In Patienten mit gutem Allgemeinzustand wird eine zytostatische Therapie Standard in Deutschland angewandt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basis der frühen Nutzenbewertung zum Vergleich von Nivolumab vs Taxane ist die randomisierte, offene Phase-III-Studie ATTRACTION-3. 96% der Patient*innen kamen aus dem asiatischen Raum. • Nivolumab führte gegenüber Taxanen zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,77; Median 2,5 Monate, absoluter Unterschied 13% nach 12 Monaten, 10% nach 18 Monaten). Die Ansprechraten waren gleich, die progressionsfreie Überlebenszeit nicht unterschiedlich. • Die Rate schwerer, Therapie-assoziiertes Nebenwirkungen war im Nivolumab-Arm viel niedriger als im Kontroll-Arm (18 vs 63%). Die Rate von Therapieabbrüchen war in den beiden Studienarm vergleichbar. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Nivolumab den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). <p>Nivolumab ist das erste, in den letzten 10 Jahren neu zugelassene Arzneimittel beim fortgeschrittenen Plattenepithel des Ösophagus. Es ist eine neue Option mit klinischem Nutzen bei Patient*innen mit Plattenepithelkarzinom nach systemischer Vortherapie.</p> <p>Aufgrund der niedrigen Zahl von Patient*innen aus dem europäischen Raum in der Zulassungsstudie kann der Zusatznutzen für diese Subpopulation nicht zuverlässig quantifiziert werden.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Ösophaguskarzinome machen ca. 1% aller malignen Erkrankungen aus [1, 2]. Klinisch relevant ist die Unterscheidung zwischen Plattenepithel- und Adenokarzinomen. Ca. 30-40% der Patienten befinden sich bei Erstdiagnose prinzipiell in einem resektablen Stadium. Insbesondere bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom sind häufig Komorbiditäten zu beachten mit einer daraus resultierenden eingeschränkten funktionellen Operabilität. Das 5-Jahres-Überleben mit alleiniger Resektion liegt um 20%.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AIO, DEGRO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Multimodale Konzepte verbessern bei lokal fortgeschrittenen Tumoren die Prognose, sie können aufgrund des grundsätzlich guten Ansprechens auf Chemo- und Strahlentherapie zudem einen Organerhalt ermöglichen.</p> <p>Für metastasierte Plattenepithelkarzinome des Ösophagus bleibt eine platinbasierte Chemotherapie trotz geringer Evidenz die Behandlung der Wahl. Für die Adenokarzinome des Ösophagus stehen in Analogie zum Magenkarzinom neben der kombinierten Chemotherapie auch personalisierte Therapieansätze zur Verfügung.</p> <p>Es bestehen deutliche geographische Unterschiede in der allgemeinen Inzidenz von Ösophaguskarzinomen, aber auch für das Verhältnis von Plattenepithel- und Adenokarzinomen.</p> <p>In Deutschland werden jährlich ungefähr 5.500 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 1.600 Neuerkrankungsfälle bei Frauen diagnostiziert [3]. Plattenepithelkarzinome machen 50% aller Krebserkrankungen der Speiseröhre aus.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Eine systemische Therapie kann das Überleben bei Patienten mit Ösophaguskarzinom im Stadium IV verlängern und ist daher Therapie der Wahl. Beim Plattenepithelkarzinom ist dies nicht durch Phase III-Studien belegt. Dennoch wird die palliative Chemotherapie als Standard empfohlen [1, 2, 4], siehe Abbildung 1.</p> <p><i>Abbildung 1: Therapiealgorithmus für das metastasierte Ösophaguskarzinom [2]</i></p>	<p>Hinsichtlich der Evidenz zu Arzneimitteltherapien ist festzustellen, dass für die Behandlungssituation der Zweitlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Ösophaguskarzinoms mit plattenepithelialer Histologie keine höherwertige Evidenz auf Basis von systematischen Reviews vorliegt.</p> <p>Gemäß der vorliegenden maßgeblichen S3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), Deutschen Krebshilfe und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) sowie der Leitlinie der National Institute for Health and Care Excellence (NICE) können auch palliative Chemotherapien zur</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ösophaguskarzinom M1 <p>Plattenepithelkarzinom</p> <p>Adenokarzinom</p> <p>HER2 negativ</p> <p>HER2 positiv</p> <p>Doublet mit Platin¹+ FP²</p> <p>Doublet mit Platin¹+ FP² oder Irinotecan + FP</p> <p>Cisplatin + FP² + Trastuzumab</p> <p>PD³</p> <p>PD³</p> <p>PD³</p> <p>PD³</p> <p>> 3-6 Monate nach Erstlinientherapie</p> <p>≤ 3 Monate nach Erstlinientherapie</p> <p>> 3-6 Monate nach Erstlinientherapie</p> <p>≤ 3 Monate nach Erstlinientherapie</p> <p>Wiederholung Erstlinientherapie</p> <p>Nivolumab</p> <p>Progress</p> <p>Paclitaxel / Docetaxel</p> <p>Irinotecan</p> <p>BSC¹</p> <p>BSC¹</p> <p>Wiederholung Erstlinientherapie</p> <p>Paclitaxel + Ramucirumab</p> <p>Monotherapie mit Docetaxel, Irinotecan, Paclitaxel, Ramucirumab (alphabetische Reihenfolge)</p> <p>BSC¹</p> <p>Progress</p> <p>TAS-102</p> <p>BSC¹</p> <p>BSC¹</p> <p>¹Risikofaktoren: L1, V1, G3/G4, R1 basal, tiefe Submukosainfiltration; ²Thorakal: 16 bis 40 cm hinter der Zahnreihe;</p>	<p>Behandlung von Patienten mit Ösophaguskarzinom in der Zweitlinientherapie eingesetzt werden. In der deutschen S3-Leitlinie ist die Empfehlung für eine systemische Zweitlinientherapie mit zytotoxischen Arzneimitteln für das Plattenepithelkarzinom schwach. Die Leitlinie führt hierzu aus, dass es keine belastbaren Daten zur Wirksamkeit einer Zweitlinien-Chemotherapie beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus gibt, aber kleine Phase-II-Studien mit Substanzen wie Taxanen, Platinderivaten bzw. Irinotecan, aber auch solche mit älteren Substanzen wie Mitomycin C existieren. Die Symptomkontrolle wäre im Rahmen einer individuellen Therapie ein theoretisches Ziel, da weder eine Verlängerung des Gesamtüberlebens noch Erhalt der Lebensqualität nachgewiesen sind.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legten die Fachgesellschaften dar, dass in der Versorgungsrealität eine Chemotherapie mit Taxanen für eine ausgewählte Patientenpopulation den empfohlenen und momentanen Therapiestandard darstellt. Die Entscheidung für oder gegen eine systemische Therapie mit antineoplastischen Wirkstoffen (Chemotherapie) basiert insbesondere auf individuellen Faktoren, zu denen die</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
<p>³ wenn medizinisch nicht operabel; ⁴ BSC: best supportive care</p> <p>Das mediane Gesamtüberleben bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom im Stadium IV in einem guten Allgemeinzustand liegt unter einem Jahr [5]. Zur Beurteilung des Nutzens einer systemischen Therapie liegen keine Daten aus randomisierten Phase III Studien vor, die eine Verlängerung des Überlebens im Vergleich zu Best Supportive Care belegen können. Viele Empfehlungen erfolgen aufgrund der fehlenden Evidenz im Analogieschluss zu den Plattenepithelkarzinomen aus dem Kopf-Hals-Bereich.</p> <p>Als Standard gilt eine Kombinations-Chemotherapie aus Cisplatin und 5-FU. Wenngleich keine vergleichenden Daten vorliegen, kann die vermutlich gleich wirksame Kombinationstherapie mit FOLFOX wegen der geringeren Toxizität ebenfalls empfohlen werden [6, 7]. Wegen der häufig vorliegenden Dysphagie werden orale Therapien beim Ösophaguskarzinom eher selten eingesetzt.</p> <p>In der Zweitlinientherapie empfiehlt die S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus [1]:</p> <table border="1" data-bbox="163 954 1368 1209"> <thead> <tr> <th data-bbox="163 954 353 1018">9.6.</th> <th data-bbox="353 954 1144 1018">Konsensbasierte Empfehlung</th> <th data-bbox="1144 954 1368 1018">geprüft 2018</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="163 1018 353 1161">EK</td> <td data-bbox="353 1018 1144 1161">Bei Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und ausreichenden Allgemeinzustand kann eine Zweitlinientherapie erwogen werden</td> <td data-bbox="1144 1018 1368 1161"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 1161 353 1209">Konsensstärke</td> <td colspan="2" data-bbox="353 1161 1368 1209">Starker Konsens (100 %)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Phase II Studien weisen auf eine prinzipielle Wirksamkeit von Taxanen, Platinderivaten oder Irinotecan in der Zweit- und Drittlinientherapie hin [5, 8]. Diese werden patientenindividuell in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand, vom Ansprechen auf die Erstlinientherapie, der Komorbiditäten und dem Patientenwunsch</p>	9.6.	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2018	EK	Bei Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und ausreichenden Allgemeinzustand kann eine Zweitlinientherapie erwogen werden		Konsensstärke	Starker Konsens (100 %)		<p>Krankheitsmerkmale und dominierenden Symptome sowie der Allgemeinzustand des Patienten zählen.</p> <p>Für die vorliegende Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird daher berücksichtigt, dass für die Behandlung mit einer Chemotherapie ein Patientenkollektiv in Betracht kommt, welches sich gegenüber Patientinnen und Patienten, die mit chemotherapiefreier Best-Supportive-Care behandelt werden, abgrenzen lässt.</p> <p>Dementsprechend wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten, für die eine Chemotherapie eine geeignete Therapieoption ist, eine Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die Wirkstoffe Paclitaxel und Docetaxel sind zwar im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, werden jedoch in Leitlinien empfohlen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und von den und von den Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung angewendeten medikamentösen Therapien. Im Rahmen einer Studie wird hinsichtlich der Umsetzung der Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe eine Behandlung mit den Wirkstoffen Paclitaxel oder Docetaxel als adäquat erachtet.</p>
9.6.	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2018								
EK	Bei Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und ausreichenden Allgemeinzustand kann eine Zweitlinientherapie erwogen werden									
Konsensstärke	Starker Konsens (100 %)									

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
<p>eingesetzt. Basis der Behandlung in dieser Therapiesituation ist Best Supportive Care zur Stabilisierung des Allgemeinzustands und Linderung von Symptomen.</p> <p>Die Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren beim Plattenepithelkarzinom des aero-digestiven Trakts wurde vor allem bei nichtkleinzelligen Lungenkarzinom und bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich gezeigt. In jüngster Zeit werden zunehmend auch Daten zum Plattenepithelkarzinom des Ösophagus publiziert. Die Risikofaktoren, Pathogenese und Tumorbilogie weisen große Ähnlichkeit zwischen Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region und denen der Speiseröhre auf. Auch die Patientencharakteristika sind vergleichbar. Ergebnisse randomisierter Studien sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Immuncheckpoint-Inhibitoren beim fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach Vorbehandlung</p> <table border="1" data-bbox="165 863 1377 1347"> <thead> <tr> <th>Studie¹</th> <th>Patienten² Design³</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N⁵</th> <th>RR⁶</th> <th>PFÜ⁷ HR⁸</th> <th>ÜL⁹ HR⁸</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ATTRACTION-3, Dossier</td> <td>Zweitlinie</td> <td>Docetaxel oder Paclitaxel</td> <td>Nivolumab</td> <td>419</td> <td>16,3 vs 15,7 n. s.</td> <td>4,04 vs 1,68 n. s.</td> <td>8,38 vs 10,9 0,77 p = 0,0189</td> </tr> <tr> <td>KEYNOTE-181 [10]</td> <td>Zweitlinie</td> <td>Docetaxel oder Paclitaxel oder Irinotecan</td> <td>Pembrolizumab</td> <td>401</td> <td>7,4 vs 16,7</td> <td>3,1 vs 2,2 n. s.</td> <td>7,1 vs 8,2 0,78 p = 0,0095</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ N - Anzahl Patientinnen; ² RR – Remissionsrate; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ PFÜ – Progressionsfreies Überleben oder TTP - Zeit bis zum Progress,</p>	Studie ¹	Patienten ² Design ³	Kontrolle	Neue Therapie	N ⁵	RR ⁶	PFÜ ⁷ HR ⁸	ÜL ⁹ HR ⁸	ATTRACTION-3, Dossier	Zweitlinie	Docetaxel oder Paclitaxel	Nivolumab	419	16,3 vs 15,7 n. s.	4,04 vs 1,68 n. s.	8,38 vs 10,9 0,77 p = 0,0189	KEYNOTE-181 [10]	Zweitlinie	Docetaxel oder Paclitaxel oder Irinotecan	Pembrolizumab	401	7,4 vs 16,7	3,1 vs 2,2 n. s.	7,1 vs 8,2 0,78 p = 0,0095	<p>Für Patientinnen und Patienten, für die eine Chemotherapie keine geeignete Therapieoption ist, wurde Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Unter der Best-Supportive-Care für diese Patientenpopulation werden somit diejenigen Therapien außer einer Chemotherapie („chemotherapiefreie Best-Supportive-Care“) verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p>
Studie ¹	Patienten ² Design ³	Kontrolle	Neue Therapie	N ⁵	RR ⁶	PFÜ ⁷ HR ⁸	ÜL ⁹ HR ⁸																		
ATTRACTION-3, Dossier	Zweitlinie	Docetaxel oder Paclitaxel	Nivolumab	419	16,3 vs 15,7 n. s.	4,04 vs 1,68 n. s.	8,38 vs 10,9 0,77 p = 0,0189																		
KEYNOTE-181 [10]	Zweitlinie	Docetaxel oder Paclitaxel oder Irinotecan	Pembrolizumab	401	7,4 vs 16,7	3,1 vs 2,2 n. s.	7,1 vs 8,2 0,78 p = 0,0095																		

Stellungnehmer: AIO, DEGRO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>in Monaten; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberleben, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. s. - nicht signifikant;</p> <p>Auf der Basis dieser Daten wurde Nivolumab im Juni 2020 von der FDA und im Oktober 2020 von der EMA für die Therapie des fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus nach systemischer Vortherapie zugelassen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DEGRO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Nivolumab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der G-BA hat Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die Leitlinien empfehlen eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung der Remissionsdauer nach der Vortherapie. Optionen sind Taxane, Irinotecan oder eine Wiederholung der Erstlinientherapie.</p> <p>Diese Optionen der systemischen Therapie ergänzen Best Supportive Care. Sie stabilisieren den Allgemeinzustand und lindern Symptome. Auswirkungen auf die Überlebenszeit wurden bislang nicht in ausreichendem Umfang untersucht. Dennoch gilt die Behandlung von Patienten mit ausreichendem Allgemeinzustand mit einer der oben benannten chemotherapeutischen Optionen plus Best supportive Care als angewandter Standard in Deutschland.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>a) Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom mit Plattenepithel-Histologie, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine Chemotherapie eine geeignete Therapieoption ist:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe <p>b) Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophagus-</p>

Stellungnehmer: AIO, DEGRO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>karzinom mit Plattenepithel-Histologie, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platin-basierter Kombinationschemotherapie, für die eine Chemotherapie keine geeignete Therapieoption ist:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Best-Supportive-Care
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie ATTRACTION-3 zum Vergleich von Nivolumab vs Taxan. Die Studie war international, allerdings wurden nur 4% der Patient*innen im nicht-asiatischen Raum rekrutiert.</p> <p>Datenschnitt war der 12. November 2018.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [9].</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AIO, DEGRO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. Patienten-relevante Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patient*innen mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Progress oder Refraktärität unter einer systemischen Vortherapie. Die Gesamtüberlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Hier zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung mit einer Hazard Ratio von 0,77, einem Median von 2,5 Monaten einem absoluten Unterschied von 13% (47% gegenüber 34%) nach einem Jahr und 10% (31% gegenüber 21%) nach eineinhalb Jahren. Die Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit ist auch klinisch relevant.</p>	<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Nivolumab gegenüber Docetaxel oder Paclitaxel, dessen Ausmaß vor dem Hintergrund der verbleibenden Lebenserwartung der Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Therapiesituation als eine relevante Verbesserung gewertet wird.</p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate</p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit war einer der sekundären Studienendpunkte. Nivolumab führt nicht zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Der Median liegt unterhalb des Medians unter Therapie mit Taxanen.</p> <p>Die Ansprechrate von Nivolumab gegenüber Taxanen war vergleichbar.</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>Das radiologische progressionsfreie Überleben (PFS) wurde in der Studie ATTRACTION-3 operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur radiologisch festgestellten Progression oder bis zum Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Das Auftreten einer Krankheitsprogression wurde mittels bildgebender Verfahren und auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) erhoben. Die Evaluation erfolgte durch ein zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee (BICR).</p>

Stellungnehmer: AIO, DEGRO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Es zeigt sich für das PFS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ erfolgte allein mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Somit erfolgt die Erhebung der Morbidität nicht primär anhand von Krankheitssymptomen, sondern allein auf Basis von asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: AIO, DEGRO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zum Gesundheitszustand wurden mittels EQ-5D-VAS erhoben. Dabei zeigt sich ein Unterschied zugunsten von Nivolumab bei der Zeit bis zur ersten Verschlechterung (HR 0,69).</p>	<p><i>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</i></p> <p>Die Responderanalysen werden nicht zur Bewertung herangezogen, da die Rücklaufquote zu Woche 24 weniger als 50% betrug und die Ergebnisse damit für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar sind.</p>
	<p>4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Unerwünschte Ereignisse im Grad 3/4 traten deutlich seltener im Nivolumab- als im Kontrollarm auf, 18 vs 63%. Eine Nebenwirkung im Grad 3/4, die häufiger als im Kontroll-Arm auftrat, war eine Anämie. Als Nivolumab-assoziierte Todesfälle wurden eine interstitielle Lungenerkrankung und eine Pneumonitis gewertet [9].</p> <p>Die Rate von Therapieabbrüchen war in den beiden Studienarm gleich, 14,4 vs 15,9%.</p>	<p><i>Unerwünschte Ereignisse</i></p> <p>Die Ergebnisse zu dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt werden ausschließlich ergänzend dargestellt. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><i>Schwerwiegende UE</i></p> <p>Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i></p>

Stellungnehmer: AIO, DEGRO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Nivolumab.</p> <p><i>Abbruch wegen UE</i></p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><i>Spezifische UE</i></p> <p>Im Detail zeigt sich bei den spezifischen UEs für Stomatitis (UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UEs), Appetit vermindert (UEs), Alopezie (UEs), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (UEs), Erkrankungen des Nervensystems (UEs), febrile Neutropenie (SUEs), Hyponatriaemie (schwere UEs), Untersuchungen (schwere UEs) sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab.</p>

Stellungnehmer: AIO, DEGRO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zu den Nebenwirkungen wird insgesamt ein relevanter Vorteil für die Behandlung mit Nivolumab festgestellt.
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist sehr kurz. Der Kontrollarm der Zulassungsstudie mit den Taxanen wird nicht als angemessen bewertet.</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Nivolumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [11, 12].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 für Nivolumab: 4</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p style="text-align: center;">6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Nivolumab ist das erste neu zugelassene Arzneimittel für das fortgeschrittene Ösophaguskarzinom, das im Rahmen des AMNOG-Verfahrens bewertet wird. Die Ergebnisse einer Wirksamkeit von Nivolumab in dieser Indikation sind plausibel, nachdem auch Pembrolizumab eine Wirksamkeit zeigt [10] und vergleichbare Ergebnisse bei den pathophysiologisch sehr ähnlichen Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich erzielt wurden. Dennoch hat die Zulassungsstudie einige Limitationen:</p> <p><u>Kontrollarm</u></p> <p>Der Kontrollarm bestand ausschließlich aus Taxanen. Nach Leitlinienempfehlungen sind auch Irinotecan oder eine Wiederholung der Erstlinientherapie mit Fluoropyrimidinen und Platinderivaten möglich, sind jedoch mit deutlich weniger Daten belegt und werden in der Versorgungsrealität seltener zum Einsatz gebracht. Der Einsatz von Taxanen ist zwar eine Begrenzung gegenüber der Versorgung, entspricht allerdings der Versorgungsrealität in Deutschland. Bei Patient*innen, die für eine Zweitlinienchemotherapie medizinisch ungeeignet erscheinen oder keine Motivation für eine weitere Chemotherapie aufbringen, wird auch ausschließlich Best Supportive Care durchgeführt. Da nicht zu erwarten ist, dass der Einsatz von Taxanen die Überlebenszeit verkürzt, ist das Ergebnis einer Verlängerung der Überlebenszeit im Nivolumab-Studienarm valide. Alleine mit Best Supportive Care behandelte Patienten weisen in der Regel Kontraindikationen gegen eine Chemotherapie auf, insbesondere im Sinne von Einschränkung des Allgemeinzustands, und würden damit die Selektionskriterien für eine</p>	<p>Für die Nutzenbewertung von Nivolumab zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbaren, fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten Ösophaguskarzinoms mit Plattenepithel-Histologie, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine Chemotherapie eine geeignete Therapieoption ist, liegen Ergebnisse der Studie ATTRACTION-3 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Nivolumab gegenüber Docetaxel oder Paclitaxel, dessen Ausmaß vor dem Hintergrund der verbleibenden Lebenserwartung der Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Therapiesituation als eine relevante Verbesserung gewertet wird.</p> <p>In der Endpunktkategorie Morbidität liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. Somit können auch keine Aussagen dazu getroffen werden,</p>

Stellungnehmer: AIO, DEGRO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Teilnahme an der ATTRACTION-03-Studie nicht erfüllt haben. Patienten mit einem eingeschränkten Allgemeinzustand (EGOG Performancestatus ≥ 2) wären demnach auch nach heutigem Wissensstand keine geeigneten Kandidaten für eine Behandlung mit Nivolumab.</p> <p>In der Regel wird in Deutschland den meisten Patient*innen mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Allgemeinzustand es erlaubt, eine Zweitlinientherapie mit Taxanen angeboten mit dem Ziel, Symptome zu lindern und erfahrungsgemäß bei einigen Patienten eine Überlebensverlängerung zu erreichen. Ein Vergleich mit Taxanen entspricht, wie oben ausgeführt, der Behandlungsrealität. Bei einem Vergleich mit BSC wäre sogar ein höherer Unterschied im Überleben zu erwarten.</p> <p>Die hohe Rate unerwünschter Ereignisse im Kontrollarm ist zumindest teilweise durch die Toxizität der Chemotherapie bedingt. Sie wäre niedriger bei Best Supportive Care, und möglicherweise qualitativ anders oder sogar niedriger bei Verwendung anderer Zytostatika. Es ist dennoch nicht anzunehmen, dass die Toxizität der Taxane zu einem verkürzten Überleben im Kontrollarm geführt hat. Außerdem ist -wie oben beschrieben- eine zytostatische Therapie in dieser Population angewandter Standard in Deutschland.</p> <p><u>Patientenpopulation</u></p> <p>Die Zulassungsstudie war prinzipiell auch für „westliche Patienten“ geöffnet. Tatsächlich wurden jedoch nahezu ausschließlich (96%) Patienten aus Asien eingeschlossen. Der Hauptgrund ist wahrscheinlich in der deutlich unterschiedlichen Prävalenz der Erkrankung zu suchen. Während in Asien das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus eine sehr häufige Erkrankung ist, zählt es in</p>	<p>wie sich die Behandlung mit Nivolumab auf die Krankheitssymptomatik auswirkt, die in der vorliegenden Patientenpopulation in der Versorgungsrealität ausgeprägt ist.</p> <p>In der Studie ATTRACTION-3 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht erhoben. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird insbesondere in dem hier vorliegenden fortgeschrittenen Erkrankungs- und Behandlungsstadium mit einer palliativen Zielsetzung der Therapie ein hoher Stellenwert beigemessen.</p> <p>In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich insgesamt ein relevanter Vorteil für Nivolumab hinsichtlich einer Verbesserung bei schweren UEs, sowie im Detail auch bei den spezifischen UEs.</p> <p>In der Gesamtschau der vorliegenden Ergebnisse zeigt sich eine Verbesserung im Gesamtüberleben und bei den Nebenwirkungen. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen nicht vor, zudem können keine Aussagen zu Auswirkungen auf die Krankheitssymptomatik getroffen werden. Das Ausmaß der Verbesserung im therapeutischen Nutzen wird insgesamt als eine relevante, jedoch</p>

Stellungnehmer: AIO, DEGRO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Europa zu den seltenen Tumorentitäten. Die EMA hat dennoch eine Übertragbarkeit auf den europäischen Versorgungskontext anerkannt.</p> <p><u>Subgruppen</u></p> <p>In den Subgruppenanalysen zeigt sich kein signifikanter Einfluss des PD-L1-Tumorexpressions-Status. Diese Beobachtung deckt sich nur teilweise mit anderen Studien beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus.</p> <p>Nivolumab ist, vergleichbar seiner Anwendung beim Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, eine empfehlenswerte Option für die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach systemischer Vortherapie. Die Überlebenszeit findet sich unter einer Behandlung mit Nivolumab signifikant verlängert. Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist niedrig und entspricht dem Spektrum der Immuncheckpoint-Inhibitoren.</p>	<p>nicht mehr als geringe Verbesserung bewertet. Somit wird für Nivolumab im Vergleich zu der Behandlung mit Docetaxel oder Paclitaxel ein geringer Zusatznutzen festgestellt.</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie ATTRACTION-3.</p> <p>Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig bewertet.</p> <p>Das Verzerrungspotential für die Ergebnisse zu den Endpunkten schwerwiegende, nicht schwere spezifische UEs sowie zum Endpunkt Abbruch wegen UEs als hoch bewertet.</p> <p>Zusätzlich besteht eine Unsicherheit in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen darin, dass keine Aussagen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zur Krankheitssymptomatik getroffen werden können, da diesen in dem hier vorliegenden fortgeschrittenen Erkrankungs- und</p>

Stellungnehmer: AIO, DEGRO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Behandlungsstadium mit einer palliativen Zielsetzung der Therapie ein hoher Stellenwert beigemessen wird. Diese Limitationen führen insgesamt dazu, dass die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen als „Anhaltspunkt“ eingestuft wird.

Literaturverzeichnis

1. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Dezember 2018. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-023OL.html>
2. Stahl M et al.: Ösophaguskarzinom, Onkopedia, Dezember 2018. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom/@@guideline/html/index.html>
3. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2015 - 2016, Häufigkeiten und Trends: Ösophagus, 12. Ausgabe 2020; 28 – 30.
4. Moehler M, Maderer A, Thuss-Patience PC et al.: Cisplatin and 5-fluorouracil with or without epidermal growth factor receptor inhibition panitumumab for patients with non-resectable, advanced or metastatic oesophageal squamous cell cancer: a prospective, open-label, randomised phase III AIO/EORTC trial (POWER). Ann Oncol 31:228-235, 2020. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.10.018
5. Lagergren J, Smyth E, Cunningham D, Lagergren P: Oesophageal cancer. Lancet 390:2383–2396, 2017. DOI: [10.1016/S0140-6736\(17\)31462-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31462-9)
6. Conroy T, Galais M-P, Raoul J-L et al.: Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. Lancet Oncol 15:305–314, 2014. DOI:[10.1016/S1470-2045\(14\)70028-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70028-2)
7. Adenis A, Bennouna J, Etienne P et al.: Continuation versus discontinuation of first-line chemotherapy in patients with metastatic squamous cell oesophageal cancer: A randomised phase II trial (E-DIS)<https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249>. Eur J Cancer 111:12-20, 2019. DOI: Thallinger CMR, Raderer M, Hejna M. Esophageal cancer: a critical evaluation of systemic second-line therapy. J Clin Oncol. 10. Dezember 29:4709–4714, 2011. DOI:[10.1200/JCO.2011.36.7599](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.7599)
8. Abraham P, Gricar J, Zhang Y, Shankaran V et al.: Real-World Treatment Patterns and Outcomes in Patients Receiving Second-Line Therapy for Advanced/Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Adv Ther 37:3392-3403, 2020. DOI: [10.1007/s12325-020-01394-y](https://doi.org/10.1007/s12325-020-01394-y)
9. Kato K, Cho B, Takahashi M, Okada M, Lin C, Chin K, u.a. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase III trial. Lancet Oncol. November 20:1506-1517, 2019. DOI:[10.1016/S1470-2045\(19\)30626-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30626-6)
10. Kojima T, Shah MA, Muro K et al.: Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. J Clin Oncol 38:4138-4148, 2020. DOI: [10.1200/JCO.20.01888](https://doi.org/10.1200/JCO.20.01888)
11. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
12. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)

5.5 Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.4.2021
Stellungnahme zu	Nivolumab (Opdivo)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. April 2021 eine IQWiG-Nutzenbewertung zu Nivolumab (Opdivo) von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA veröffentlicht.</p> <p>Nivolumab im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Best-Supportive Care fest. Das IQWiG sieht in seiner Nutzenbewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Die vom Hersteller vorgelegte Zulassungsstudie mit einem Vergleich zu einer antineoplastischen Therapie (Docetaxel oder Paclitaxel) und positiven Effekten bei der Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen wird vom IQWiG nicht berücksichtigt. Der Hersteller beansprucht im Dossier auf der Grundlage dieser Studie einen Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Methodisches Vorgehen der IQWiG-Nutzenbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Nivolumab nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien und zu berücksichtigten Endpunkten.</p> <p>Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Die damit jedoch verbundenen Probleme wurden seitens des vfa stets in den Stellungnahmen zu den zurückliegenden Verfahren ausführlich beschrieben. Insb. nach einem halben Jahr der nun geltenden Vorgehensweise er-scheint ein Verzicht auf integrale Bestandteile der Nutzenbewertung, die im Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ vorliegen, als nicht mehr vertretbar. Denn nur diese Kommentare können die gebotene Nachvollziehbarkeit und Transparenz der Nutzenbewertung und des Stellungnahme-verfahrens sicherstellen. Mit dem Wegfall der begründenden Kommentare ist die Nutzenbewertung aktuell in wesentlichen Teilen weder nachvollziehbar noch transparent.</p> <p>Im Sinne der Nachvollziehbarkeit, Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens muss das IQWiG die volle Funktionalität seiner Bewertungsprozesse gewährleisten und zur umfassenden Kommentierung der Inhalte des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers zurückkehren.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung



Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung

des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Nivolumab

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 10. Mai 2021

von 10:00 Uhr bis 11:00 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Dr. Löser
Frau Dr. Kupas
Frau Dr. Hartmann
Herr Nouvertné

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Judin
Herr Becker

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Yearley
Frau Frank-Tewaag

Angemeldeter Teilnehmer für die **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO):**

Herr Dr. Thuss-Patience

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e. V. (DGVS):**

Herr Prof. Dr. Möhler

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Lordick
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine verehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Das Wetter ist eigentlich viel zu schade, um drinzuhocken; aber es ist alternativlos. Wir machen heute Anhörungen und beginnen mit Nivolumab. Das ist mittlerweile ein bekannter Wirkstoff und ständiger Gast des Hauses, heute im Anwendungsgebiet Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, §-35-a-Verfahren, neues Anwendungsgebiet. Basis der heutigen Anwendung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. März 2021, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG, die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, MSD Sharp & Dohme, Roche Pharma und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wie üblich die lästige Feststellung der Anwesenheit, weil wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für Bristol-Myers, also den pharmazeutischen Unternehmer, müssten da sein Frau Dr. Löser, Frau Dr. Kupas, Frau Dr. Hartmann und Herr Nouvertné, für die DGHO Herr Professor Wörmann und Herr Professor Lordick, für die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie Herr Thuss-Patience, für die DGVS Herr Professor Möhler, für Roche Pharma Frau Judin und Herr Becker, für MSD Frau Yearley und Frau Frank-Tewaag sowie Herr Dr. Rasch für den vfa als treuer Gast des Hauses. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Keiner; wird jetzt eigentlich auch nicht freiwillig hierher kommen.

Dann beginne ich damit, dass der pharmazeutische Unternehmer wie üblich aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung und zur Erweiterung des Anwendungsgebietes vorstellt, und danach würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für Bristol? – Bitte schön, Herr Nouvertné.

Herr Nouvertné (Bristol-Myers Squibb): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die freundliche Begrüßung. Wir freuen uns, heute wieder mit einer Anhörung zu Nivolumab bei Ihnen zu sein. Bevor ich meine Kollegen vorstelle, möchte ich gerne auf die Fragen eingehen. Wir würden gern über die Thematik der zweckmäßigen Vergleichstherapie sprechen, ob diese mit der Studie ATTRACTION-3 korrekt umgesetzt wurde und ob die Daten aus der Studie ATTRACTION-3 auch für den deutschen Versorgungskontext passen.

Zum Team: Frau Dr. Kupas ist heute für die Methodik und Statistik zuständig, Frau Dr. Löser deckt die medizinischen Aspekte ab und Frau Dr. Hartmann hat die Erstellung des Dossiers geleitet und steht hierzu für Fragen zur Verfügung.

Worum es geht heute? Diese Anhörung betrifft die Anwendung von Nivolumab in einer für die Betroffenen und Behandler herausfordernden Therapiesituation, nämlich die Zweitlinientherapie des plattenepithelialen Speiseröhrenkarzinoms. Die Patienten und Patientinnen sind schon mit einer sehr belastenden Chemotherapie vorbehandelt, jedoch wurde das Fortschreiten der Erkrankung festgestellt. Die zu erwartende Überlebenszeit in dieser Lage wird in der Literatur mit unter sechs Monaten beschrieben. Krankheitsbedingte Symptome sind eher die Regel als die Ausnahme. In dieser palliativen Behandlungssituation sind die Behandlungsoptionen deutlich limitiert. In nationalen und internationalen Leitlinien wird Best Supportive Care empfohlen. Best Supportive Care heißt in dieser Situation, dass in der weit überwiegenden Mehrheit der Fälle auch eine Monochemotherapie mit Taxan angewendet wird.

Die Europäische Arzneimittelbehörde beschreibt die Anwendung einer Monochemotherapie als etablierte Option in der Zweitlinientherapie. So werde die Taxanmonochemotherapie mit Paclitaxel oder Docetaxel von klinischen Leitlinien empfohlen und stelle eine weltweit häufig verwendete Chemotherapieoption in diesem Setting dar. Das Minimalziel der Anwendung dieser Chemotherapeutika ist in dieser Situation die Symptomkontrolle, da bislang eine Verlängerung der Überlebenszeit oder die Beibehaltung der Lebensqualität in Phase-III-Studien nicht gezeigt wurde. Mit der auf der Phase-III-Studie ATTRACTION-3 beruhenden Zulassung von Nivolumab hat sich jetzt die Situation geändert. In der Folge wurde die Therapie mit Nivolumab in der Zweitlinientherapie des Plattenepithelspeiseröhrenkarzinoms bereits weltweit in einschlägige Leitlinien aufgenommen.

Ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie ATTRACITON-3 korrekt umgesetzt? Der G-BA hat für diese Indikation Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt und ergänzend festgestellt, dass darunter auch eine gegen die Symptome gerichtete Chemotherapie fallen kann. Das spricht auch aus Sicht vom BMS der Therapierealität in Deutschland, erhalten doch rund 80 Prozent der Patienten und Patientinnen eine Monochemotherapie. Vor dem Hintergrund der Datensituation wurde die zVT von uns konkretisiert. Die Studie ATTRACTION-3 schließt ausschließlich Betroffene ein, für die eine weitere Chemotherapie infrage kommt. Für Patienten und Patientinnen, die als BSC ausschließlich eine sonstige supportive Therapie erhalten, liegen in der Studie ATTRACTION-3 zur Behandlung im Vergleich mit Nivolumab keine Daten vor. Die in der Studie als Vergleichstherapie zur Auswahl stehenden Taxane Paclitaxel und Docetaxel werden, wie bereits erwähnt, in den Leitlinien als die relevanten Therapien in dieser Situation empfohlen und sind daher aus unserer Sicht als zVT angemessen operationalisiert. Im Rahmen der Studie ATTRACTION-3 waren palliative Begleittherapien möglich und wurden auch eingesetzt. Aus Sicht vom BMS ist die zVT damit in der Studie entsprechend der Vorgabe des G-BA und des deutschen Versorgungskontextes für die Betroffenen, die eine weitere Chemotherapie erhalten können, korrekt umgesetzt.

Bildet ATTRACTION-3 den deutschen Versorgungskontext ab? Das plattenepitheliale Speiseröhrenkarzinom ist eine Erkrankung, die in asiatischen Ländern wesentlich häufiger auftritt als in westlichen Ländern. Die meisten Patientinnen und Patienten in der Studie ATTRACTION-3, nämlich 96 Prozent, stammen aus dieser Region. Unter den Teilnehmern und Teilnehmerinnen aus westlichen Ländern waren aufgrund der Beteiligung deutscher Zentren an der Studie auch aus Deutschland stammende Betroffene. Biologisch gesehen handelt es sich beim Plattenepithelkarzinom der Speiseröhre unabhängig von der ethnischen Abstammung um die gleiche Erkrankung. Darüber hinaus sind die Risikofaktoren für die Entstehung der Erkrankung unabhängig von der Herkunft ähnlich. Die Pharmakokinetik von Nivolumab ist bei Menschen aus asiatischen und westlichen Ländern vergleichbar, sodass auch aus dieser Perspektive von der Übertragbarkeit ausgegangen werden kann.

Schauen wir uns die Daten aus der Studie ATTRACTION-3 an, sind in den Subgruppenanalysen keine Interaktionen zwischen Kaukasiern und Asiaten in Bezug auf das Gesamtüberleben festzustellen. Bei Kaukasiern ist der Effekt numerisch sogar größer. Aus Sicht von BMS sind die Ergebnisse dieser Studie, der pivotalen Zulassungsstudie, für diese Migration zweifellos auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Zusammenfassend ist aus Sicht von BMS die Eignung der Studie ATTRACTION-3 für die Nutzenbewertung gegeben, weil die zVT-Festlegung des G-BA im Kontrollarm der Studie für den größten Teil der Betroffenen, nämlich diejenigen, die eine BSC mit einer Monochemotherapie erhalten, widerspiegelt wird und die Ergebnisse damit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Die Studie zeigt signifikante Vorteile für Nivolumab, und zwar im Gesamtüberleben, die bisher nie gezeigte Reduktion des Sterberisikos um 23 Prozent, in der Morbidität EQ-5D-VAS, unabhängig von der verwendeten MID und bei unerwünschten Ereignissen Grad 3 und höher einen

Rückgang um 67 Prozent und damit sogar erhebliche Vorteile. In der Summe sehen wir daher einen eindeutigen Zusatznutzen im Vergleich zur bisherigen äußerst unbefriedigenden Behandlungssituation. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Nouvertné, für diese Einführung. Sie haben die beiden zentralen Punkte angesprochen, deshalb auch meine erste Frage an die Kliniker. Das betrifft zum einen die zVT und die Umsetzung der zVT und dann die Frage der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie auf den deutschen Versorgungskontext. Also Frage an die Kliniker – Herr Nouvertné hat es angesprochen –: Wie schätzen Sie die Behandlung im Vergleichsarm der Studie ein, für die ausschließlich aus den von Herrn Nouvertné dargelegten Gründen Paclitaxel und Docetaxel vorgesehen sind, und weitere Behandlungsoptionen, die gemäß den Leitlinien zur symptomatischen Behandlung eingesetzt werden können, nicht erlaubt waren? Das ist die entscheidende Frage für die Betrachtung der Studie ATTRACTION-3.

Und dann: Wir sehen, dass in der Zulassungsstudie 96 Prozent der Patienten aus dem asiatischen Raum kamen. Herr Nouvertné hat dargelegt, dass aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers das Patientenkollektiv trotzdem geeignet sei, weil die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien und die ethnische Abstammung keine Auswirkungen auf mögliche Therapieerfolge hätte. Das ist, glaube ich, etwas, das wir aus klinischer Sicht noch einmal erörtern müssten, weil damit die Frage steht und fällt, ob man sich ATTRACTION anschaut oder nicht. – Ich habe jetzt Herrn Professor Wörmann und Herrn Professor Lordick. – Bitte schön, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Guten Morgen, alle zusammen! – Ich muss zuerst eine Vorbemerkung zu dem machen, Herr Hecken, was Sie am Anfang sagten. Sie haben infrage gestellt, ob jemand freiwillig zur Anhörung kommt. Ja, wir gehören dazu, wir sind freiwillig hier.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wunderbar.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Der inhaltliche Punkt ist: Wir hatten in unserer und in unseren Stellungnahmen eindeutig mit Ja beantwortet, dass wir für die Patienten, die behandlungswillig und behandlungsbedürftig sind, Taxane für eine angemessene Vergleichstherapie halten, weil sie in der Versorgung eingesetzt werden. Die Experten, die wir dazu haben, sind so zusammengesetzt. Vielleicht kurz, damit Sie wissen, wie wir sie einordnen: Herr Professor Lordick war auch bei der EMA in dieses Verfahren involviert, Herr Professor Möhler ist für die Gastroenterologie zuständig und Erstautor der Magenkarzinomleitlinie, und Professor Thuss hat an der Charité Patienten in die Studie eingebracht. Das ist für uns deshalb wichtig, weil das durch die Ethikkommission durchgegangen ist. Das heißt, wir können hier schwierig Studien schlechtmachen, bei denen die Ethikkommission gesagt hat, der Vergleichsarm Taxane wäre korrekt gewesen. Ich wollte das als Vorbemerkung machen. Ich glaube, wir können sonst in der Reihenfolge so vorgehen, wie sich die Kollegen selbst in die Liste eingetragen haben. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wunderbar, Herr Wörmann. – Dann habe ich jetzt Herrn Professor Lordick, danach würde ich Herrn Professor Thuss und Herrn Möhler nehmen und dann Frau Wieseler. – Bitte schön, Herr Professor Lordick.

Herr Prof. Dr. Lordick (DGHO): Vielen Dank, dass Sie mir kurz das Wort erteilen. – Vielleicht einfach ein Blick in die angewandte Praxis: Es ist tatsächlich so, dass wir diese Patientengruppe mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, wenn eine Behandlungsindikation in der

zweiten Linie vorliegt und wenn sie entsprechend der typischen Kriterien behandlungsfähig sind, mit einem der genannten Taxane behandeln. Es ist korrekt, dass wir in den Leitlinien die Option des Irinotecan benannt haben. Das ist auch eine Option insgesamt mit etwas mehr Studiendaten aus dem asiatischen als aus dem deutschen Raum, aber die Behandlungsrealität in Deutschland, in Europa ist traditionell mehr auf die Taxane fokussiert.

Dann die Frage der Population: Es ist so, dass der Anteil der Patienten in der ATTRACTION-4-Studie aus dem westlichen Raum sehr gering war. Das liegt wahrscheinlich daran, dass diese Studien im ostasiatischen Raum viel schneller rekrutieren, weil dort das Plattenepithelkarzinom besonders häufig ist und bei uns doch sehr selten. Trotzdem: Wenn man mit den Kollegen aus dem asiatischen Raum in Kontakt steht: Es sind wirklich die gleichen Patientenkollektive. Es sind auch dort Patienten, die über viele Jahre Alkoholabusus, starken Tabakkonsum betrieben haben. Es sind die gleichen symptomatischen Voraussetzungen; es ist das gleiche Patientenkollektiv. Wir haben, anders als beim Adenokarzinom des oberen Gastrointestinaltraktes, auch biologisch in den bisherigen Untersuchungen keine wirklichen Unterschiede zwischen ostasiatischen Patienten und Patienten aus dem europäischen Raum gesehen. Das sind die gleichen genetischen Veränderungen. Also, klinisch wie genetisch, wie auch nach allem, was wir bisher wissen, was die Response auf Immuncheckpointinhibitoren und Chemotherapie betrifft, sind hier keine nennenswerten Unterschiede.

Man muss zugeben, dass die Patientenzahl in ATTRACTION-3 aus dem westlichen Raum wirklich gering ist. Aber vielleicht sollte man doch den Blick ein wenig auf eine Vielzahl von Studien öffnen, die im Moment beim Ösophaguskarzinom zu Immuncheckpointinhibitoren veröffentlicht werden, auch adjuvant Nivolumab, auch in der metastasierten Situation Pembrolizumab. In der Summe haben wir mittlerweile sehr viele Informationen, auch persönliche Anwendungserfahrungen zu Immuncheckpointinhibitoren in dieser Indikation. Ich glaube, wenn man nicht ganz immanent auf die ATTRACTION-3-Studie mit den sehr wenigen europäischen Patienten schaut, sondern den Gesamtkontext der Studien sieht, kann man mittlerweile doch eindeutig sagen, dass Immuncheckpointinhibitoren beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus deutliche Wirksamkeit haben, sowohl messbare in objektiven Parametern als auch was den Patientenbenefit betrifft. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Lordick. – Dann Herr Professor Thuss, Herr Professor Möhler und Frau Wieseler. – Bitte schön, Herr Professor Thuss.

Herr Dr. Thuss-Patience (AIO): Ich kann dem, was mein Vorredner, Herr Lordick, gesagt hat, nur beipflichten. Vielleicht kann ich es aus der klinischen Praxis ergänzen. Das Wissenschaftliche, was Herr Lordick gesagt hat, würde ich 100-prozentig unterstützen. In der Charité haben wir vielleicht 40 Patienten mit Plattenepithelkarzinom metastasiert pro Jahr, wir waren an dieser Studie beteiligt und außerhalb Asiens sozusagen das größte Zentrum mit kaukasischen Patienten, die dazu beigetragen haben. Wir nehmen auch an anderen parallelen Studien, also Folgestudien, aus der AIO zu einer ähnlichen Indikation teil, sodass ich ungefähr 30 Patienten überblicke, die ich mit Checkpointhemmern in Studien behandelt habe. Es ist in der Tat so, dass das nach den eigenen Erfahrungen eine gut verträgliche und wirksame Therapie ist. Ich glaube schon, dass das im Vergleich zu einer Chemotherapie, die man sonst geben würde, eine große Bereicherung ist. Es ist in der Tat so, dass wir in der Second Line nicht eine chemotherapiefreie Best Supportive Care wählen, bei Patienten, die das wünschen, Monochemotherapie als Alternative einsetzen. Insofern sehen wir das von der klinischen Seite her als eine wirkliche Bereicherung an.

Zu den wissenschaftlichen Aspekten mit Asiaten und Kaukasiern hat Herr Lordick ausführlich Stellung genommen, und ich möchte unterstützen, dass das nicht die einzige Studie ist, sondern ein Großteil von parallelen Studien, dass zwischen Kaukasiern und Asiaten kein Unterschied zu sein scheint.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Thuss. – Dann Herr Professor Möhler, dann Frau Wieseler, danach Frau Pitura und Frau Groß. – Herr Professor Möhler.

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Vielen Dank für die Möglichkeit, kurz im Rahmen DGVS und der AIO Stellung zu nehmen. Auch bei uns in der Universitätsmedizin Mainz haben wir im Jahr 20 bis 40 Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, die wir vornehmlich bestrahlen und dann immer die Frage nach Operation stellen. Wir haben gemeinsam mit der AIO und der EOTC eine palliative Erstlinienstudie publiziert, erst kürzlich in *Annals of Oncology*. Aus dieser Studie haben wir gesehen, dass 30 bis 40 Prozent der Patienten nach Erstlinie mit Cisplatin/5-FU in einer Zweitlinie behandelt wurden; das sind also europäische Daten. Tatsächlich ist es so, dass wir bei den Patienten mit gutem Allgemeinzustand ECOG 0 und 1 in 30 bis 40 Prozent die Zweitlinie einsetzen wie die Taxane, und das führt mich letztendlich zu der ATTRACTION-3-Studie.

Es ist ganz klar so, dass die Patienten profitieren, und die Kontrollgruppe in der ATTRACTION-3 war sozusagen eher die guten Patienten, die eine Chemotherapie noch vertragen und somit eine sehr gute Kontrollgruppe. Wenn man die Best-Supportive-Care-Patienten genommen hätte, wäre das Ergebnis für Nivolumab wahrscheinlich noch signifikant besser ausgefallen, weil die Patienten wahrscheinlich noch schneller gestorben wären. Insofern glaube ich, wir haben in der Zweitlinie keine Alternative außer ein Taxan oder, wie kurz angesprochen, das Irinotecan, wobei das Irinotecan in Deutschland bei den Plattenepithelkarzinomen nicht so häufig eingesetzt wird. Insofern muss ich ehrlich sagen, ist es für uns ein ganz wichtiger Baustein in der Therapie der Zweitlinie, gerade für die Patienten, wie sie im Protokoll beschrieben sind, die noch in gutem Allgemeinzustand sind und auch die Diskussion, ob die Patienten mit Vorbestrahlung profitieren oder nicht. Dann wird es eher so sein wie zum Beispiel bei HNO- oder Lungentumoren, auch die Plattenepithelkarzinome haben und zum Beispiel da die Immuntherapie bereits zugelassen ist mit einem großen Effekt, würde ich auch so sehen, dass, auch wenn das seltene Patienten sind, dass die doch profitieren. Ich selber habe im Prinzip zwei Patienten im Rahmen einer ähnlichen Studie behandelt, die dann mit dem anderen Checkpointinhibitor klar profitiert haben. Insofern ist das für die Plattenepithelkarzinome, glaube ich, ein wirklich wichtiger Schritt nach vorne. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Möhler. – Jetzt habe ich Frau Wieseler vom IQWiG, dann Frau Pitura von der KBV und Frau Groß vom GKV-Spitzenverband. – Bitte schön, Frau Dr. Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank, Herr Hecken. – Herr Nouvertné, ich habe aus Ihrer Einführung mitgenommen, dass sie jetzt im Gegensatz zu Ihrer Darstellung im Dossier eigentlich für beide Patientengruppen, die Sie beschreiben, BSC als Teil der zu wählenden Therapie einschätzen. Sie hatten im Dossier noch zwei Gruppen voneinander abgetrennt und für die erste Gruppe ausschließlich die Monochemotherapie als zVT benannt, für die zweite Gruppe ausschließlich die BSC. Sie beschreiben jetzt in Ihren Stellungnahmen, dass Sie auch für die Gruppe, die eine Monochemotherapie erhält, diese Monochemotherapie innerhalb einer BSC als angemessene Therapie ansehen. Da sind wir uns vollkommen einig, auch wir sehen gemäß der Leitlinien und der Festlegung des G-BA die Monochemotherapie als einen Bestandteil der BSC an. Insofern kann ich festhalten, dass wir uns

bezüglich dieser Abweichungen, die wir in der Einschätzung hatten, in unserem Bericht im Vergleich zu Ihrem Dossier jetzt auf gemeinsamen Grund befinden, ist mein Eindruck.

Das Problem, das wir aber nach wie vor haben, ist die Frage, ob in der ATTRACTION in der Tat die Monochemotherapie im Rahmen einer BSC, also ergänzt um die anderen Komponenten der BSC, wie sie in den Leitlinien beschrieben wird, eingesetzt wird. Das sehen wir nach wie vor nicht. Sie haben das auch in Ihrer Stellungnahme beschrieben. Es geht aus dem Studienprotokoll hervor, dass Sie eine ganze Reihe von Komponenten, die laut Leitlinien Bestandteil dieses multimodalen Konzepts der BSC sind, für die Studie ausgeschlossen haben und damit auch aus dem Kontrollarm. Das sind so relevante Komponenten wie eine Dauerbehandlung mit Kortikosteroiden, da sind Bestrahlung und OP ausgeschlossen, da sind Bisphosphonate ausgeschlossen. Sie beschreiben in Ihrem Protokoll und auch erneut in Ihrer Stellungnahme, dass Sie diese Therapien ausschließen, weil Sie vermeiden möchten, dass diese Therapien den Effekt beeinflussen. Das kann man so machen, wenn man in einer Studie den Nivolumab-Effekt isolieren möchte. Das kann man aus unserer Sicht nicht machen, wenn man den Vergleich dieser Therapie von Nivolumab gegen eine BSC gemäß Leitlinien durchführen möchte. Also, aus unserer Sicht ist dieser Kontrollarm nicht geeignet, die BSC gemäß Leitlinie abzubilden, und deshalb kann diese Studie unsere Frage bezüglich des Zusatznutzens von Nivolumab in dieser Indikation aus unserer Sicht nicht beantworten.

Vielleicht eine kurze Anmerkung zu Ihrer Einführung, Herr Wörmann: Ich würde aus der Tatsache, dass eine Studie durch die Ethikkommission zugelassen ist, nicht ableiten wollen, dass wir das automatisch als geeignet für die Bewertung des Zusatznutzens akzeptieren müssten.

Ich habe noch eine Anmerkung zu der Frage der Eignung der Population, was die Ethnie angeht. Die klinischen inhaltlichen Punkte, die ausgeführt worden sind, kann ich nachvollziehen. Ich würde nur kurz darauf hinweisen wollen, Herr Nouvertné hatte beschrieben, dass es in der Studie keine Interaktion nach Ethnie gibt, also dass die Studiendaten nicht zeigen, dass es einen Unterschied zwischen den Ethnien gibt. Ich denke nicht, dass die Studie aus methodischen Gründen dahin gehend aussagekräftig ist. Sie haben jeweils nur neun Patienten in den beiden Gruppen gegenüber 200 asiatischen Patienten. Also in einer solchen Datenkonstellation ist ein Interaktionstest nicht aussagekräftig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wieseler. – Jetzt habe ich vom pharmazeutischen Unternehmer, der zunächst und primär angesprochen war, eine Wortmeldung von Frau Dr. Löser, danach habe ich von den Klinikern Herrn Professor Thuss und Herrn Professor Wörmann. – Frau Dr. Löser, ich würde Ihnen als erste das Wort geben. – Wir hören Sie nicht, Frau Löser.

Frau Dr. Löser (Bristol-Myers Squibb): Es waren symptomlindernde Begleittherapien im Rahmen der BSC innerhalb der Studie zulässig. Aufgrund der Lokalisation des Tumors in der Speiseröhre und der damit einhergehenden Belastung der Patienten spielen Linderung von Schmerz, Übelkeit, Dysphagie eine wichtige Rolle. Wir sehen auch, dass in der Studie alle Patienten Begleittherapien erhalten haben. Dazu zählen Analgetika, Psychoepileptika, Medikamente für das Atmungssystem und die angesprochenen systemischen Kortikosteroide. Topische Kortikosteroide waren die ganze Zeit erlaubt, aber auch systemische Kortikosteroide, zum Beispiel zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen wurden bei 94 Prozent der Patienten eingesetzt. Lediglich die hochdosierte kontinuierliche Gabe von Kortikosteroiden war ausgeschlossen, was man aufgrund des Wirkmechanismus von Nivolumab erklären kann.

Sie haben weiter die OP bzw. Radiochemotherapie oder Strahlentherapie angesprochen. Eine OP ist in diesem Krankheitsstadium eher eine Ausnahme als die Regel und wird im adjuvanten Stadium häufig

durchgeführt. Bezüglich Bestrahlung: 70 Prozent der Patienten wurden schon vorher bestrahlt. Radiochemotherapie ist eine wichtige Maßnahme bei dieser Erkrankung im frühen Stadium, aber nicht so in diesem fortgeschrittenen Stadium. Ein Punkt noch: Natürlich war es zulässig, Patienten jegliche Maßnahmen zugutekommen zu lassen und sie damit auch frühzeitig aus der Studie herauszunehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt Frau Wieseler dazu, dann Herr Thuss, Herr Wörmann, Herr Möhler, dann Frau Pitura und Frau Groß. – Bitte schön, noch mal Frau Wieseler dazu.

Frau Dr. Wieseler: Sie haben jetzt eine Reihe von medikamentösen Begleitbehandlungen angeführt, die gegeben worden sind; das ist richtig. Nach wie vor gibt es aber diese Ausschlüsse, die Sie in Ihrem Protokoll diskutieren, insbesondere die Bestrahlung und chirurgischen Eingriffe. Die Tatsache, dass Sie das erlauben, wenn die Studie abgebrochen wird, zeigt nur, dass Sie versuchen, die Effekte dieser Behandlung aus der Studienanalyse herauszuhalten. Wenn wir uns die Folgetherapien ansehen, dann hat doch ein erheblicher Teil der Patienten im Anschluss an die Studie, gegebenenfalls nach Studienabbruch, eine Bestrahlung und chirurgische Eingriffe bekommen. Zwischen 10 und 15 Prozent in den Gruppen sind nachfolgend bestrahlt worden, und 3 bis 7 Prozent haben nachfolgend einen chirurgischen Eingriff erhalten. Also, die Tatsache, dass Sie das nach Studienabbruch erlauben, weist für mich eigentlich eher darauf hin, dass das gegebenenfalls etwas gewesen wäre, von dem die Patienten auch schon während der Laufzeit der Studie profitiert hätten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wieseler. – Jetzt noch mal Frau Dr. Kupas vom pharmazeutischen Unternehmer dazu, und dann können gebündelt die drei Kliniker, die sich gemeldet haben, dazu Stellung nehmen. – Frau Dr. Kupas, bitte.

Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb): Zu den klinischen Einordnungen kann ich nichts sagen, aber die Folgetherapien gehen in die Schätzung des Overall Survivals ein. Wir beobachten weiter, und diese Maßnahmen, wenn sie klinisch notwendig waren, sind alle in unseren OS-Effekten enthalten. Wir sehen den signifikanten Vorteil im OS. Wir schließen diese Effekte nicht komplett aus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diesen Hinweis. – Jetzt habe ich Herrn Professor Thuss, Herrn Professor Wörmann und Herrn Professor Möhler, dann wären mit weiteren Fragen Frau Pitura und Frau Groß dran. – Bitte schön, Herr Thuss.

Herr Dr. Thuss-Patience (AIO): Frau Wieseler hat recht, dass bestimmte Sachen ausgeschlossen worden sind, wie Stents oder Bestrahlung gleichzeitig zu der Studie. Was bedeutet das? Ich glaube nicht, dass die Patienten, wenn sie in der Studie sind, schlechter behandelt werden, sondern das ist primär eine Selektion, dass Patienten, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine Bestrahlung brauchen, nicht eingeschlossen worden sind. Wenn die Patienten im Verlauf der Studie eine Bestrahlung benötigen, verstehe ich das Protokoll so, dass sie dann als klinisch progredient gelten und aus der Studie herausfallen und dann die Bestrahlung bekommen. Insofern glaube ich, dass das ein Effekt ist, der die Patienten, die eingeschlossene Patientengruppe, anders formt, aber nicht den Ausgang der randomisierten Patienten. – Des Weiteren glaube ich, dass der Anteil der Patienten, die danach bestrahlt worden sind, nicht so groß ist. Das sind 14 Prozent in der Nivolumab-Gruppe und 11 Prozent in der Chemotherapie-Gruppe. Also, ein kleiner Teil entwickelte sozusagen unter der Behandlung symptomatische Knochenmetastasen, wurde aus der Studie ausgeschlossen und danach bestrahlt. Ein zweites Argument: Der Anteil ist, glaube ich, klein. Und die dritte Frage ist: Ändert so eine Bestrahlung von Knochenmetastasen irgendetwas an dem primären Endpunkt, dem Gesamtüberleben? Das glaube ich eben nicht. Es ist in der Tat die Bestrahlung einer schmerzhaften

Knochenmetastase. Es ist ein symptomatischer Benefit für den Patienten, aber das hat nach allem, was wir wissen, null Effekt auf das Gesamtüberleben. – Das sind meine Gedanken zu diesen Punkten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Thuss. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich ergänze nur einen Punkt. Ich stimme allem zu, was Herr Thuss gesagt hat. Es gibt keinen Hinweis, dass Bisphosphonate beim Ösophaguskarzinom die Prognose verändern. Wir haben solche Daten beim Myelom, ansatzweise beim Prostatakarzinom und vielleicht früher beim Mammakarzinom. Beim Ösophaguskarzinom gibt es keine Hinweise. Das liegt aber auch daran, weil sich der positive Effekt von Bisphosphonaten zum Beispiel auf die Überlebenszeit erst nach etwa zwölf Monaten manifestiert. Das liegt leider außerhalb der mittleren Überlebenszeit dieser Patienten. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Möhler.

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Ich wollte kurz zur Best Supportive Care Stellung nehmen. Es ist so, dass wir gerade in der Klinik, auch in der Endoskopie, häufig Stents setzen, und die palliative Bestrahlung, wie sie früher als Best-Supportive-Care-Therapie genutzt wurde mit Implantation bzw. durch lokale Bestrahlung, ist ein Standard aus den 80er-, 90er-Jahren, was wir eigentlich heutzutage kaum noch machen. Die Bestrahlung als solche, wie es Herr Thuss gut formuliert hat, ist nur für Knochenbefall sinnvoll. Das ist etwas, was beim Ösophaguskarzinom sicher sehr selten gemacht wird. Insofern ist die Strahlentherapie maximal für 5 bis 10 Prozent unserer Patienten wirklich relevant. Die prinzipielle Frage ist – und das war in der Studie entscheidend richtig gemacht worden –: Wenn wir Patienten haben, die bestrahlt werden oder entsprechend Kortison bekommen, liegt häufig ein Infekt vor, der im Hintergrund die Patienten regelmäßig nicht gut behandeln lässt. Insofern war es eigentlich richtig, diese Patienten auszuschließen. Zum Beispiel ist ein guter Allgemeinzustand ganz klar ein entscheidender Punkt, dass Patienten eine Chemotherapie oder Immuntherapie bekommen. Insofern waren die Einschlusskriterien aus meiner klinischen Sicht für die Population richtig. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Möhler. – Jetzt hat Frau Wieseler eine Rückfrage dazu. Ich bitte Frau Pitura und Frau Groß um Geduld, aber ich glaube, das sollten wir an der Stelle diskutieren. – Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Noch eine Anmerkung und eine Frage: Frau Kupas, Sie haben gesagt, dass die Patienten in die Auswertung des OS eingehen. Das ist richtig. Das heißt, Sie schließen Patienten ein, die angeblich eine Best Supportive Care, also das Beste, was man ihnen anbieten kann, bekommen sollen. Das ist in Ihrem Kontrollarm nicht vorgesehen, deshalb gehen die dann aus der Studie heraus und Sie sagen, na ja, aber wir beobachten die noch, und das geht in das OS ein. Also erst einmal stellt das für mich die Qualität des Kontrollarms infrage, weil die Patienten die Studie verlassen müssen, um die in der Klinik vorgesehene Therapie zu bekommen. Dann ist es so, dass diese Effekte gegebenenfalls in das OS eingehen, aber nicht in all die anderen Endpunkte, die Sie in der Studie haben. – Das dazu.

Vielleicht noch mal zur Frage der Relevanz dieser optimalen BSC: Ich meine, es gibt mittlerweile eine Reihe von Arbeiten von Herrn Basch und Kollegen, dass wir mit einer optimalen BSC durchaus auch relevante Effekte selbst auf das Überleben erzielen. Es gibt diese eine Studie, wo, wenn ich mich richtig erinnere, das mediane Überleben unter optimaler BSC um drei Monate verlängert wurde. Das ist ungefähr die Größenordnung, die wir hier sehen. Ich würde nicht denken, dass das irrelevant ist. Wie gesagt, die Daten der Patienten, die nach Abbruch die notwendige Therapie erhalten haben, fehlen in einem Großteil der Auswertungen.

Dann hätte ich noch eine Frage an Herrn Möhler. Herr Möhler, Sie haben eben von Stents gesprochen, die Sie schon im Rahmen der BSC bei den Patienten einsetzen. Das wäre ein Verfahren, das nach meinem Verständnis des Protokolls in der Studie auch nicht vorgesehen wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Wieseler. – Wir beginnen zunächst mit dem pharmazeutischen Unternehmer. Frau Kupas, Sie waren adressiert, dann die Kliniker – da sollten wir auch Basch und Kollegen noch mal adressieren – und die Stents, die an Herrn Möhler gingen. – Bitte schön, Frau Kupas.

Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb): Herzlichen Dank. – Zu Ihrem Punkt, Frau Wieseler, dass die Patienten aus der Studie herausgehen mussten, um ihre optimale Therapie zu bekommen: Ich glaube, dazu haben die Ärzte schon gesagt, ein Patient wurde nur dann eingeschlossen, wenn er zu dem Zeitpunkt keine Bestrahlung bekam oder bekommen musste oder einen chirurgischen Eingriff. Die meisten Patienten haben es im Vorfeld bekommen, die Hälfte ist operiert worden, drei Viertel hatten eine Bestrahlung bekommen und nach Protokoll, wenn es medizinisch notwendig war, konnten sie das bekommen. Wir sehen in wenigen Fällen, dass es als Nachfolgetherapie gegeben wurde. Es geht auch in die anderen Endpunkte mit ein. Wir erheben UE bis 100 Tage und auch die Morbidität bis 100 Tage nach. Also, drei Monate nach Ende der Therapie sind die Effekte noch in unseren Studiendaten enthalten. Aber es sind in der Summe sehr wenige Patienten für diese Bestrahlung und vor allem die OP; das waren nur 3,3 und 7,2 Prozent, die das noch bekommen mussten. Aus unserer Sicht sind die wichtigen Therapien im Rahmen einer BSC, die hier gegeben werden, auch bei uns im Vergleichsarm erlaubt gewesen. Es sind wirklich wenige, die ausgeschlossen waren, auch aus Gründen, weil sich zum Teil mit der Immuntherapie Wechselwirkungen zeigten. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kupas. – Jetzt war Herr Professor Möhler wegen der Stents direkt adressiert, dann haben sich Herr Lordick und Herr Wörmann noch dazu gemeldet. – Zunächst Herr Professor Möhler, bitte.

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Vielen Dank für die Rückfrage, Frau Wieseler. Wir sind als Endoskopiker – und da bin ich auch einer der gastrointestinalen Onkologen, der endoskopierte – regelmäßig daran, die Patienten in der Ernährung zu stabilisieren. Die Stents sind ganz entscheidend, dass sich die Patienten gut ernähren können und sozusagen keine Ports oder parenterale Ernährung oder andere PEG-Sonden brauchen. Realistisch ist es tatsächlich so, dass Patienten in der Zweitlinie durch die Vorchemotherapie meistens bereits eine Verkleinerung des Tumors haben, sodass in der Zweitlinie der Stent nicht mehr so wichtig ist, sondern die Metastasen oder die Lymphknoten oder entsprechend Lungen- oder Peritonealkarzinome im Vordergrund stehen. Der Stent ist meistens in der Erstlinie wichtig, dass die Patienten ihre Versorgung, ihre enterale Versorgung aufrechterhalten können.

Insofern kann ich mir gut vorstellen, dass die Frage nach dem Stent in der Zweitlinie gar nicht so entscheidend ist. Nichtsdestotrotz ist ein Stent ein gewisses Risiko für einen Infekt, gerade wenn zum Beispiel eine Gefahr für eine Fistelung von der Speiseröhre in die Luftröhre entsteht, und insofern kann ich verstehen, dass die Firma BMS letztendlich bei so einem Risiko für einen Infekt so einen Stent ausgeschlossen hat, einfach um die immunologische Potenz der Substanz aufrechtzuerhalten. Aber, wie gesagt, ich glaube kaum, dass die Patienten in der Zweitlinie von dem Stent so sehr beeinträchtigt werden, dass sie nicht für eine Immuntherapie infrage kommen. Die, die schon einen Stent haben, sind dann langjährige oder langmonatige Träger von Stents. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Möhler. – Jetzt habe ich Herrn Professor Lordick, dann Herrn Professor Wörmann, und dann würden wir endlich zu Frau Pitura und Frau Groß kommen. – Herr Lordick, bitte.

Herr Prof. Dr. Lordick (DGHO): Ganz herzlichen Dank. – Ich würde gerne aus Sicht des Klinikers, des medizinischen Onkologen, Ihnen, Frau Wieseler, die Situation der Best Supportive-Care-Planung beim Ösophaguskarzinom darstellen. Das sind Patienten, die in einem ganz dynamischen Geschehen sind, die eine kurze Überlebenszeit haben und bei denen sich auch monatsweise Situationen ändern können. Wir würden niemals in einer a-priori-Planung einer palliativen Therapie eine Operation mit einplanen. Das ist immer etwas, was reaktiv ist, was sich aus einem ungünstigen Verlauf und Geschehen heraus ergibt. Ich nenne einmal Beispiele: Die Speiseröhre wächst zu, der Patient kann sich nicht mehr ernähren. Es muss operativ eine Darmsonde angelegt werden. Oder der Patient hat einen Befall des Bauchfells, erleidet einen Darmstillstand. Es muss eine Notfalloperation gemacht werden. Oder der Patient hat Knochenmetastasen, ein Knochen bricht ein, er braucht kurzfristig eine Stabilisierung im Bereich der Wirbelsäule.

Das sind Dinge, die a priori beim Einschluss einer Studie nicht stattfinden sollten. Das wäre ein Patientenkollektiv, das für jedwede Systemtherapie ungeeignet ist. Dass sich dann im Verlauf Notfälle oder Verläufe ergeben, die das eine oder andere erforderlich machen, gehört einfach zum extrem dynamischen Geschehen dazu. Ich fände es also nicht fair, wie Sie es formuliert haben, zu sagen, dass hier Patienten eingeschlossen wurden, denen die bestmögliche Therapie vorenthalten wurde. Die Elemente, die Sie genannt haben – Kortikosteroide, Radiotherapie, Operation – sind keine planbaren Elemente einer Best-Supportive-Care-Therapie, sondern Dinge, die im ungünstigen Verlauf, der leider häufig eintritt, dann doch noch hinzugenommen werden müssen. Ich glaube wirklich, dass das für die faire Einschätzung dessen wichtig ist, was eine Best-Supportive-Care-Therapie in diesem Setting bedeutet. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wieseler direkt dazu.

Frau Dr. Wieseler: Nicht, dass da ein Missverständnis entsteht: Das wäre auch meine Einschätzung der Situation. Aber deshalb finden wir es in dieser Studie so ungünstig, dass all die Dinge, die so, wie Sie sie beschreiben, auftreten können und nicht vorhersehbar sind beim Einschluss, dass das in dem Kontrollarm der Studie nicht vorgesehen war, sondern erst stattfinden konnte, nachdem der Patient die Studie verlassen hat. Das ist unsere Kritik an dem Kontrollarm.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wieseler. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich wollte kurz etwas zu den Arbeiten von Ethan Basch sagen. Wir sind mit ihm in Kontakt und haben ihn auch schon zur Jahrestagung eingeladen gehabt. Mein Verständnis der Arbeit von Ethan Basch ist, dass es mehr darum geht, dass Patienten, die intensiv gemonitort werden, auch in einer palliativen Situation, dadurch eine bessere Prognose haben. Das ist auch die Arbeit, die er für das elektronische Monitoring sehr gut publiziert hat. Das ist aber für uns eher ein Argument, warum Patienten in Studien insgesamt besser laufen als in Nichtstudien. Das ist nicht ein Argument für oder gegen einen bestimmten Studienarm, weil die Patienten in diesem Falle in beiden Armen gleich und auch gleich gut behandelt wurden.

Ich verstehe, dass wir jetzt unter Druck sind, warum Sie die Studie vonseiten des IQWiG nicht bewertet haben, aber ich glaube, Ethan Basch ist dafür vielleicht nicht so ein gutes Argument.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Jetzt habe ich Frau Pitura, Frau Groß, Frau Müller. – Frau Pitura, bitte.

Frau Pitura: Guten Tag! Meine Frage richtet sich an die klinischen Sachverständigen und betrifft die zweckmäßige Vergleichstherapie. Wir haben eingangs gehört, dass die Therapie mit Taxan als angemessener Komparator betrachtet wird. Sie haben in Ihrer Stellungnahme geschrieben, dass die Chemotherapie plus BSC der angewandte Standard ist. Gerade wurde auf die verschiedenen Verfahren zur Symptomenlinderung wie die Stentimplantation oder die Operation eingegangen, die eher für einen geringen Anteil der Patienten infrage kommen. Aber können Sie vielleicht darauf eingehen, nach welchen Kriterien die Entscheidung für diese Intervention oder für eine Monochemotherapie erfolgt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Pitura. – Ich fange mit Herrn Thuss an; der hatte sich eben noch zur Anmerkung von Frau Wieseler gemeldet. Dann bitte ich die anderen, wenn sie ergänzen wollen, um Wortmeldung. – Herr Thuss, bitte.

Herr Dr. Thuss-Patience (AIO): Noch einen Satz zu Frau Wieseler: Ich glaube, es ist nicht richtig, dass Patienten irgendeine Best-Supportive-Care-Therapie vorenthalten wurde. Es ist einfach so, dass sie zum Studieneinschluss diese Therapie nicht gebraucht haben, und sobald der betreffende Patient die Therapie braucht, wird er aus der Studie ausgeschlossen. Ich glaube, das macht diese Studie nur noch strenger, dass jemand, sobald er wegen Knochenschmerzen eine Bestrahlung des Knochens benötigt, nicht in der Studie bleiben kann, sondern das gilt als klinischer Progress – so ist es definiert –, und er musste ausgeschlossen werden. Deshalb, glaube ich, wurde keinem Patienten etwas vorenthalten, sondern, wie gesagt, die Studienpopulation wurde nur so streng definiert.

Jetzt zu der Frage, welche Maßnahmen wir wann einsetzen: Genau wie Herr Lordick gesagt hat, wenn die Symptome auftreten und wir glauben, dass man mit einem bestimmten Verfahren dieses Symptom lindern kann, dann und nur dann wird es eingesetzt. Also bei Schluckstörungen wird geschaut, ob man einen Stent einlegen kann, bei Knochenschmerzen wird geschaut, ob dieser Knochen bestrahlt werden kann, aber sowohl auftretende Verschlechterungen des Schluckaktes als auch auftretende Knochenschmerzen, die vorher nicht da waren, gelten als klinischer Progress und verändern unsere Therapiestrategie. Wie gesagt, zum Einschluss der Studie waren diese Sachen offensichtlich nicht nötig, sonst hätte man die Patienten da nicht eingeschlossen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Thuss. – Jetzt ergänzend und erweiternd zu der Fragestellung von Frau Pitura. Wer möchte dazu noch etwas sagen? – Herr Möhler, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Ich möchte noch zum Kortison Stellung nehmen. Frau Wieseler, Sie hatten das Kortison auch als Best Supportive Care genannt. Üblicherweise haben wir in den letzten Jahren das Kortison zunehmend seltener eingesetzt. Gerade der dauerhafte Therapieeinsatz von Kortison ist ungeschickt und führt letztendlich zu einer gewissen Immunsuppression und auch zu einem falsch positiven Signal für den Patienten. Das kann sich kurzfristig verbessern, aber die Patienten entwickeln durch Kortison häufig Beinödeme und auch Aszites. Das war früher sozusagen ein Standard, weil man nicht wusste, was man sonst noch macht. Heutzutage sind wir richtig weggekommen von Kortison als Best-Supportive-Care-Therapie; denn letztendlich führt es nur kurzfristig zu einer Verbesserung, nicht langfristig zu einer Stabilisierung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann, Sie hatten sich noch bewegt, Sie hatten genickt.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich weiß nicht, ob die Frage von Frau Pitura komplett beantwortet war. Ich glaube, es ist wichtig, was wir schon öfter diskutiert haben: Es geht um diese patientenindividuelle Entscheidung: Möchte ich noch behandelt werden? Habe ich einen Patienten mit dominierenden Metastasen, Lebermetastasen, Lymphknotenmetastasen, Lungenmetastasen, wo ich nicht mit einem lokalen Vorgehen etwas erreichen kann, dann ist das ein Patient für eine systemische Therapie und Patienten kommen damit. Dann sind für uns im Moment Taxane das Medikament der ersten Wahl. Insofern ist für uns die ATTRACTION-3 korrekt als Studie, weil das genau die Frage ist: Machen wir das weiterhin, oder wäre Nivolumab jetzt für diese Patienten die bessere Therapie? Im Moment gibt es aufgrund der Daten, was die Nebenwirkungen angeht, eine Tendenz, zu sagen: Ja, das ist die bessere Therapie, das ist obendrein ein OS-Vorteil. Das spricht im Moment dafür, auch wenn es kein dramatischer Effekt ist. Aber ich glaube, das ist die Grundantwort auf die Frage von Frau Pitura: Wen wählen wir aus? Das sind die, die in diesem Rahmen therapiewillig, sogar drängend und therapiefähig sind, die wir mit allen Kriterien, die Herr Thuss eben ausgeführt hat, nicht nehmen würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wörmann. – Frau Kupas ergänzend dazu aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, dann Frau Groß und Frau Müller. – Frau Dr. Kupas.

Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb): Danke, Herr Hecken. – Ich möchte noch ergänzen: Wir sprechen die ganze Zeit über Medikationen, die verboten sind. Das Protokoll sagt ganz klar: Im Rahmen von medizinischen Notfällen sind diese Medikamente oder diese Eingriffe erlaubt. Der Patient muss dann die Behandlung abbrechen, aber er ist nicht komplett aus der Studie heraus. Er ist natürlich in der Nachbeobachtung weiter drin. Das ist vielleicht noch relevant für die Diskussion darum, was erlaubt und was verboten ist. Im Rahmen von Notfällen war das durchaus gestattet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kupas. – Jetzt habe ich Frau Groß, GKV-SV, dann Frau Müller, KBV.

Frau Groß: Vielen Dank. – Frau Pitura hat eigentlich die Frage schon gestellt, aber ich möchte noch mal fragen, ob ich es richtig verstanden habe. Wir haben Patienten in der Studie, die zum einen einen sehr guten Allgemeinzustand haben, die therapiewillig sind, die sich durchaus bewusst für eine Chemotherapie entscheiden, die aber zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses keine Symptome haben, die anderer symptomatischer gezielter Maßnahmen bedürfen würden – vor dem Hintergrund, dass die Leitlinie ganz klar sagt, dass durch die Chemotherapie weder ein Überlebensvorteil noch eine Symptomkontrolle zu erwarten ist. Das verwundert einen dann schon etwas. Wie viele Patienten sind es dann eigentlich? Wie viele Patienten, die vom gesamten Anwendungsgebiet umfasst sind, betrifft der Einsatz der Taxane?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Dr. Thuss.

Herr Dr. Thuss-Patience (AIO): Ich möchte nur kurz einen Satz sagen, dass die Leitlinie nicht sagt, dass durch eine Chemotherapie keine Überlebensverlängerung zu erwarten ist. Das stimmt einfach nicht. Es ist so, dass es bisher keine randomisierten Studien auf Phase-III-Level gibt, die bewiesen haben, dass eine Chemotherapie das Überleben verlängert. Das ist etwas anderes. Es ist nicht so, dass es Studien gibt, die gezeigt haben, dass es keine Verlängerung ist, und es ist auch nicht so, dass wir nicht erwarten würden, dass eine Chemotherapie das Überleben verlängert. Es ist bisher nur nicht in Phase-III-Studien gezeigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Lordick.

Herr Prof. Dr. Lordick (DGHO): Vielen Dank. – Ich glaube, es ist aus dem, was Kollege Möhler am Anfang gesagt hat, recht deutlich hervorgegangen, dass es eine begrenzte Anzahl von Patienten gibt, die wir im Sinne einer Systemtherapie in dieser Indikation für therapiefähig halten; das sind 30 bis 40 Prozent an erfahrenen Zentren. Des Weiteren möchte ich gerne verstärken, was Kollege Thuss gesagt hat. Wir erwarten sehr wohl von einer Systemtherapie, die wir einsetzen, eine bessere Symptomkontrolle. Das ist in vielen vergleichbaren Studien sehr gut gezeigt worden. Die Population des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus ist so klein, dass es in dieser Indikation wenige randomisierte kontrollierte Studien gibt. Da ist ATTRACTION-3 eine rühmliche Ausnahme. Davor gab es Studien in dieser Dimension nicht. Aber aus klinischer Überzeugung beraten wir die Patienten sehr wohl dahin gehend, zu sagen: Wir haben die Möglichkeit einer Taxantherapie. Damit verknüpft sich die Erwartung, dass sie die Symptome länger unter Kontrolle halten. Das ist eindeutiger ärztlicher Standard in der Situation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Lordick. – Herr Professor Möhler, bitte.

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Kurz noch mal: Wir haben von unserer Leitlinie eine Abschätzung gemacht, wie viele Patienten vom Ösophaguskarzinom betroffen sind. Wir haben an die 6.000 Patienten, und ich denke, zwischen 3.000 und 4.000 Patienten sind mit Plattenepithelkarzinom. Wenn man damit rechnet, dass nicht alle palliativ behandelt werden und davon noch nicht alle in die palliative Zweitlinientherapie kommen, schätze ich, realistisch sind wir in Deutschland bei 1.000 bis maximal 2.000 Patienten im Jahr. Mehr sind es wahrscheinlich nicht, vielleicht sogar eher weniger.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Groß, ist die Frage beantwortet?

Frau Groß: Ja, vielen Dank. – Das ist zumindest, was den Anteil der Patienten betrifft, jetzt etwas klarer geworden. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt Frau Müller, KBV, bitte.

Frau Dr. Müller: Guten Tag! Ich habe eine Nachfrage zu dem, was eben diskutiert wurde. Dann habe ich noch eine Frage zu der Gruppe, die keine Chemotherapie erhält, welche Relevanz da Nivolumab hat.

Also, die erste Frage ist: Ich habe die Fachgesellschaften so verstanden, dass sie in der Stellungnahme gesagt haben, dass in der Praxis in Deutschland Patienten ohne Kontraindikation gegen Chemotherapie, das heißt im guten Allgemeinzustand in der Regel – ich zitiere mal – eine Chemotherapie erhalten. Ich habe Sie jetzt in der Anhörung so verstanden, dass das im weit überwiegenden Teil mit Taxanen geschieht. Meine Frage knüpft an das an, was Frau Groß gesagt hat. Spielt dabei im Moment der Therapieentscheidung die Symptomlast, die für OP und Strahlentherapie eine Rolle spielt, wie wir gehört haben, eine Rolle? – Das ist die erste Frage.

Die zweite Frage wäre ganz kurz: Hier hat sich in der Studie bei der Safety, zumindest bei den schweren UE, ein Vorteil von Nivolumab gegenüber Taxan gezeigt. Wie sind Ihre Erfahrungen mit der Lebensqualität, wozu wir leider nichts haben, in der palliativen Situation im Vergleich zu Taxanen? Und daran anknüpfend die Frage: Hier wurden keine Daten gegenüber einer BSC erhoben, die nicht Chemotherapie war; also einer ganz palliativen symptomorientierten Therapie ohne Taxane. Welche Rolle spielt Nivolumab hier aus Ihrer Sicht bezüglich des Nebenwirkungsspektrums? Das heißt, käme

möglicherweise Nivolumab aus Ihrer Sicht klinisch für Patienten infrage, die für eine taxanbasierte Chemotherapie oder eine andere nicht mehr infrage kämen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Bitte schön, Herr Möhler und dann Herr Lordick.

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Frau Müller, das ist eine ganz entscheidende Frage, gerade welche Patienten wir selektionieren. Da haben Sie vollkommen recht. Allerdings ist es für mich, wenn ein Patient eine Chemotherapie vertragen würde und in einem guten Allgemeinzustand ist – das ist natürlich nicht der 80-Jährige, sondern der 60-Jährige oder der 50-Jährige –, sogar unethisch, wenn ich dem Patienten nach einer Erstlinie keine Chemotherapie gebe; denn wenn er in einem guten Zustand ist, würde ich ihm auf alle Fälle eine Chemotherapie geben wollen, und dann wäre das jetzt mit Nivolumab als Alternativpräparat besser verträglich und hätte einen Überlebensvorteil. Man darf in der Klinik nicht sehen, die Patienten, die nur zu Best Supportive Care bekommen, sind häufig Patienten, die in einem so reduzierten Allgemeinzustand sind, dass sie keine Chemotherapie mehr vertragen. Das wären dann häufig die älteren Patienten, bei denen wir ganz klar sagen: Hier ist und darf auch mal ein Ende sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Möhler. – Jetzt habe ich Herrn Professor Lordick dazu.

Herr Prof. Dr. Lordick (DGHO): Vielen Dank. – Von mir ganz knapp nur die folgenden Punkte: Die Symptomlast spielt in der Gesamteinschätzung eines Patienten eine große Rolle. Konkret muss man aber sagen, dass wir sowohl Patienten mit sehr wenigen Symptomen als auch Patienten mit mittelhohen Symptomen durchaus als Kandidaten für eine Systemtherapie mit Taxanen als qualifiziert ansehen. Patienten mit extrem starker Symptomlast sind häufig aufgrund ihres schlechten Allgemeinzustandes keine Kandidaten mehr und bekommen ausschließlich Schmerztherapien oder andere Maßnahmen.

Dann würde ich Ihnen vorsichtig in einem Punkt widersprechen wollen. Ich weiß nicht, ob es so gemeint war, als Sie gesagt haben, es gibt keine Daten zur Lebensqualität aus der ATTRACTION-3-Studie. Das ist nicht ganz korrekt; denn es wurden Lebensqualitätsmessungen durchgeführt, die auch einen Vorteil für Nivolumab sehen. Da geht natürlich sehr viel mit ein: Da geht die Symptomkontrolle ein, da gehen aber auch Nebenwirkungen der Therapie ein.

Zur dritten Frage, ob wir Patienten für eine Nivolumab-Therapie für geeignet erachten würden, die wir nicht für eine Taxantherapie für geeignet erachten würden: Hier würde ich antworten: Im Regelfall nein. Das ist immer eine individuelle Entscheidung. Es kann vielleicht den einen unter 20 Patienten geben, dem wir sagen, ein Taxan trauen wir Ihnen jetzt nicht mehr zu, und Nivolumab trauen wir ihm zu, aber im Regelfall nein. Für eine Immuntherapie sind nur die Patienten geeignet, die ganz grundsätzlich therapiefähig sind, die alle zwei oder drei Wochen zu einer tagesklinischen Behandlung kommen, die diese ganzen Maßnahmen mitverfolgen können. Da entsteht keine große Population jenseits der chemotherapiefähigen Patienten, die dann plötzlich Nivolumab indiziert bekämen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Lordick. Ich sehe, Herr Professor Möhler hat ausdrücklich genickt. Frau Müller, ich glaube, das war auch wichtig. – Herr Wörmann hat sich noch dazu gemeldet, und dann würde ich Frau Müller fragen, ob die Frage beantwortet ist. Dann haben wir noch Frau Wenzel-Seifert, und danach würde ich versuchen, Schluss zu machen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz kurz noch eine Ergänzung zu den Daten der ATTRACTION-3-Studie: Bei den Punkten, die wir für relevant halten – das sind Remissionsrate und progressionsfreies Überleben – sieht man deutliche Effekte der Taxane in der ATTRACTION-3-Studie, nämlich dass die Remissionsrate mit 16 Prozent fast identisch mit der Nivolumab-Rate ist und dass das progressionsfreie mediane Überleben im Taxanarm länger ist als im Nivolumab-Arm. Wenn Ihnen das jetzt komisch vorkommt, erinnern Sie sich vielleicht an die ersten Studien beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom, Plattenepithelkarzinom, wo wir auch gesehen haben, dass die Chemopatienten im progressionsfreien Überleben im Median einfach besser laufen. Weil die Krankheit so aggressiv läuft, bekommt man das besser in den Griff. Der Langzeiteffekt der Immuncheckpointinhibitoren zeigt sich erst längerfristig, und es ist exakt dieselbe Kurve, die wir bei Nivolumab sehen. Noch mal meine Argumentation: Es ist nicht falsch, Taxane zu geben, ganz im Gegenteil.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Müller, Fragen beantwortet? Ich glaube ja.

Frau Dr. Müller: Ja, vielen Dank. Das hat sehr weitergeholfen. Ich habe jetzt mitgenommen, dass auch geringsymptomatische Patienten gleich, wenn sie dafür geeignet sind, Chemotherapie in der Praxis bekommen, weil man sich davon erhofft, dass, auch wenn sie zum Zeitpunkt noch gering symptomatisch sind, man den Beginn einer symptomatischen Erkrankung sozusagen hinausschiebt und dass das die deutsche Versorgungspraxis ist. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Guten Tag! Ich würde kurz auf die Frage von Frau Groß zurückkommen und die Antworten, die dazu und auch davor schon gegeben worden sind, versuchen, zusammenzufassen, um mir oder uns allen vielleicht klarzumachen, ob wir es richtig haben. Wir hatten in der zweckmäßigen Vergleichstherapie analog zu der Vorgabe aus der S3-Leitlinie, an der wir uns orientiert haben, festgelegt, dass eine Chemotherapie zur Linderung von Symptomen eingesetzt werden kann. Wenn ich diese Diskussion jetzt richtig verstanden habe, ist es aber eher so, dass, wenn tatsächlich schon Symptome da sind, eher andere Maßnahmen infrage kommen und dass es sich hier um eine Symptomkontrolle handelt, dass es also darum geht, den Beginn dieser Symptomen aufzuschieben, zu verzögern, dass das eigentlich die Zielsetzung dieser Therapie mit den Chemotherapeutika ist, also mit den Taxanen. Das würde ich gerne noch mal bestätigt bekommen.

Die andere Frage ist – das ist eine Frage an den pU – vor dem Hintergrund der ganzen Diskussion: Warum gibt es eigentlich keine Morbiditätsdaten und Lebensqualitätsdaten? Sind die noch in Planung? Gibt es da noch Nachfolgestudien? Die wären in dieser Behandlungssituation sehr wichtig gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wenzel-Seifert. – Ich habe jetzt Herrn Professor Lordick zum ersten Teil der Frage: Ist das primäre Ziel hier Symptomkontrolle, yes or no? Und dann Frau Kupas zum zweiten Teil. – Herr Professor Lordick, bitte.

Herr Prof. Dr. Lordick (DGHO): Einfach einen Einblick in die Realität: Es ist eine wichtige Frage, die Sie gestellt haben, aber die Realität ist, dass sehr wenige dieser Patienten asymptomatisch sind, sehr, sehr wenige. Sie finden bei genauer Evaluation bei fast jedem dieser Patienten Symptome wie Unterernährung, Verdauungsbeschwerden, Schmerzen unterschiedlichen Ausmaßes. Das ist eine Population, die ihre Erkrankung spürt. Ein völlig asymptomatischer Patient mit einer ganz kleinen Tumormasse, wo man vielleicht noch mal sagen würde: Jetzt warten wir doch mal zwei, drei Monate,

bevor wir überhaupt etwas machen, ist eine absolute Ausnahme. Wir sehen bei einem Großteil der Patienten Symptome unterschiedlichen Ausmaßes und halten von daher zum Erhalt der Lebensqualität, zum Aufhalten eines raschen Voranschreitens der Symptome im Regelfall eine Systemtherapie für indiziert; es sei denn, der Patient kann diese nicht mehr tolerieren oder er will sie nicht mehr. Dieser letztgenannte Anteil ist mit über 50 Prozent relativ groß, die nicht mehr zum Zuge kommen, weil alles viel zu schnell geht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Lordick. – Jetzt Frau Kupas zum zweiten Teil der Frage.

Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb): Ja, gerne. – Wir haben in der Studie Lebensqualität und Morbidität mit dem EQ-5D erhoben, und wir sehen hier, egal welche MID wir anwenden, ob die vorgeplanten 7 und 10 Punkte oder die vom IQWiG vorgeschlagenen 15 Punkte, deutliche Verbesserungen und signifikante Vorteile für Nivolumab. Wir haben in allen drei Endpunkten im Überleben, in der Safety und auch beim EQ-5D Vorteile bei Nivolumab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kupas. – Dann habe ich jetzt keine Fragen mehr. Wir sind auch schon über der Zeit. Dann würde ich jetzt Herrn Nouvertné, vermute ich, die Möglichkeit geben, die Diskussion zusammenzufassen und den Fokus auf die aus seiner Sicht wichtigen Punkte zu lenken. Es darf natürlich auch jeder andere vom pharmazeutischen Unternehmer. Wer möchte? – Herr Nouvertné.

Herr Nouvertné (Bristol-Myers Squibb): Das mache ich gerne. – Meine Damen und Herren, wir haben uns intensiv über ein herausforderndes schwieriges Therapiegebiet mit großem medizinischen Bedarf ausgetauscht. Seitens des Teams von BMS hoffen wir, dass wir Ihre offenen Fragen erschöpfend beantworten konnten.

Zusammenfassend bleibt aus unserer Sicht festzuhalten, dass Nivolumab jetzt erstmalig eine neue Perspektive in die Behandlung einbringt. Die ausgeprägten Vorteile gegenüber der bisher angewandten Chemotherapie, nämlich signifikante Vorteile für Nivolumab im Gesamtüberleben, in der Morbidität, beim EQ-5D VAS unabhängig von der verwendeten MID, bei den schweren unerwünschten Ereignissen sogar erhebliche Vorteile. Die 18 Monate Überlebensrate beträgt unter Nivolumab 30,5 Prozent gegenüber 20,7 Prozent im Vergleichsarm. Im Bewertungssystem der ESMO zum Ausmaß des klinisch bedeutsamen Nutzens einer Krebstherapie wurde Nivolumab in dieser Indikation in die zweithöchste Kategorie eingestuft. Unseres Erachtens ist die Zulassungsstudie für die Ableitung des Zusatznutzens für die Teilpopulation, die im deutschen Versorgungsalltag eine Chemotherapie bekommt, geeignet. Das Protokoll ermöglichte alle Interventionen, die die Patienten benötigten. Das zeigt auch die Auswertung der Begleittherapien. Es gibt keine Benachteiligung der Patienten, die im Kontrollarm waren. Das entspricht der zVT des G-BA. Die Ergebnisse sind robust, die Daten der Teilpopulation der asiatischen Patienten lassen sich aus unserer Sicht gut auf die Versorgungsrealität in Deutschland übertragen. – Vielen Dank für Ihre Fragen und die intensive Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Nouvertné, für dieses Schlusswort. Herzlichen Dank auch an alle, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Da komme ich wieder auf die Freiwilligkeit, die wir am Anfang angesprochen haben, Herr Wörmann. Ganz herzlichen Dank auch an die Fachgesellschaften. Freiwilligkeit in dem Sinne: Wir sind immer glücklich, wenn wir sowohl schriftliche Stellungnahmen von Fachgesellschaften bekommen, die das ergänzen, was hier zur Diskussion steht, und wir sind selbstverständlich auch immer glücklich, wenn Sie nach Abgabe einer

Stellungnahme dann semifreiwillig an einer solchen Anhörung hier teilnehmen. Gerade heute, glaube ich, war das ganz wichtig, weil doch einiges aus dem sehr komplexen Versorgungskontext verdeutlicht worden ist. Also, deshalb ganz besonderer Dank an die Kliniker, die uns über eine Stunde ihrer Zeit geopfert haben. Dann können wir diese Anhörung an dieser Stelle beenden. Wir werden das, was diskutiert worden ist, in unsere Einschätzung einzubeziehen haben und sehen uns irgendwann bei der nächsten Anhörung, wenn Ihr Therapiegebiet oder ein artverwandtes betroffen ist. Herzlichen Dank, die Anhörung ist geschlossen.

Schluss der Anhörung: 11:10 Uhr

2. **Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2019-B-292 Nivolumab

Stand: Februar 2020

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Nivolumab

[lokal fortgeschrittenes, rezidivierendes oder metastasierendes Ösophaguskarzinom nach Vortherapie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Radiotherapie
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom: Beschluss vom 20. September 2018 (Beschlussfassung der Protonentherapie zur Behandlung des Ösophaguskarzinoms wird ausgesetzt bis 31.12.2021)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab L01XC17 Opdivo®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Opdivo ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom mit Plattenepithel-Histologie, nach vorheriger Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie.
5-Fluorouracil L01BC02 Ribofluor®	- fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom
Cisplatin L01XA01 Cisplatin-Lösung Ribosepharm	- Zur Kombinationschemotherapie (auch in Verbindung mit Radiochemotherapie) bei fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen
Mitomycin L01DC03 Mitomycin medac®	Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt: - fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2019-B-292 (Nivolumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 14. Januar 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	5
3.2 Cochrane Reviews	7
3.3 Systematische Reviews.....	13
3.4 Leitlinien.....	17
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	25
Referenzen	27

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ERCI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung des lokal fortgeschrittenen rezidivierenden oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms nach vorheriger Chemotherapie.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Ösophaguskarzinom durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 06.12.2019 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ERCI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 1098 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 7 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2016 [2].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Oktober 2016 - Ramucirumab

Siehe auch IQWiG, Ramucirumab (Magenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Dossierbewertung; Auftrag A16-23, 2016 [3]

Anwendungsgebiet

Cyramza ist in Kombination mit Paclitaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie.

Cyramza ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- oder Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- a) Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel
Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der jeweiligen Zulassung.
- b) Ramucirumab als Monotherapie, wenn die Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind
Best-Supportive-Care

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

- a) Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel
Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.
- b) Ramucirumab als Monotherapie, wenn die Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2018 [1].

Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom

Grundlage und Zweck des Beschlusses

(1) Der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 SGB V setzt im Rahmen der Methodenbewertung zur „Protonentherapie bei Ösophaguskarzinom“ die Beschlussfassung

gemäß Kapitel 2 § 14 Absatz 1 Spiegelstrich 2 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses bis zum 31. Dezember 2018 aus.

(2) Die Aussetzung wird gemäß Kapitel 2 § 14 Absatz 1 Spiegelstrich 2 Satz 2 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses mit Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung sowie an die Dokumentation verbunden.

(3) ¹Der Beschluss beinhaltet verbindliche Anforderungen (Anlage I), die von allen Krankenhäusern, welche die Protonentherapie bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen erbringen, zu erfüllen sind. ²Die Vorgaben beruhen auf Expertenaussagen und fachlichen Empfehlungen. ³Die Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit hat ergeben, dass die Protonentherapie eine mögliche therapeutische Option für Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom darstellt, für die eine Strahlentherapie bei fehlenden Kontraindikationen auch in Kombination mit einer Chemotherapie die Therapieoption in kurativer Intention ist und bei denen durch eine Reduktion der Dosis-Volumenbelastung an Lunge oder Herz im Vergleich zur Strahlentherapie mit Photonen oder eine Dosissteigerung am Tumor ohne erhöhte Belastung an den umgebenden Organen ein therapeutischer Nutzen erwarten werden kann. ⁴Die Patientin bzw. der Patient ist über die verschiedenen strahlentherapeutischen Modalitäten aufzuklären und unter Berücksichtigung der individuellen Befundkonstellation nebst Komorbiditäten und Risikofaktoren in angemessener Weise in die Auswahl des Behandlungsverfahrens einzubeziehen.

(4) Ziel des Beschlusses ist, eine qualitätsgesicherte Versorgung in diesem Leistungsbereich zu gewährleisten.

(5) Die Durchführung klinischer Studien bleibt von diesem Beschluss unberührt.

3.2 Cochrane Reviews

Janmaat VT et al., Jahr 2017 [4].

Palliative chemotherapy and targeted therapies for esophageal and gastroesophageal junction cancer.

Fragestellung

To assess the effects of cytostatic or targeted therapy for treating esophageal or gastroesophageal junction cancer with palliative intent.

Methodik

Population:

- people with advanced (T3-T4NxM0 non-resectable; and all TxNxM1), recurrent, or metastatic carcinoma of the esophagus and GE-junction
- people with both squamous cell carcinoma and adenocarcinoma, as well as people who had received prior chemotherapy.

Intervention:

- systemic intravenous and single oral chemotherapy or targeted therapy, as well as combination regimens in all doses and schedules
 - Chemotherapy encompassed all cytotoxic and anti-neoplastic drug treatment,
 - targeted therapy encompasses all anti-neoplastic drug treatment targeting a specific protein or small group of proteins.

Komparator:

- BSC or treatment with at least one chemotherapy agent whose composition, dose, and schedule were equal in both arms.

Endpunkte:

- Primary outcomes
 - Median overall survival (OS) (time to death) and hazard ratio (HR) with 95% confidence interval (CI)
- Secondary outcomes
 - Median progression-free survival (PFS) (time to disease progression and/or death) and HR with 95% CI.
 - Toxicity (type, severity, and percentage of acute and chronic toxic effect, including toxic death)
 - Quality of life

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) in the Cochrane Library (searched 19 September 2017).
- MEDLINE (1950 to 19 September 2017).
- Embase (1980 to 19 September 2017).

- Web of Science (1900 to 19 September 2017).
- Pubmed Publisher (1950 to 19 September 2017).
- Google Scholar (1592 to 19 September 2017).
- Clinicaltrials.gov (searched 19 September 2017).
- WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (searched 19 September 2017).
- handsearching of reference lists

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool to assess risk of bias and the quality of studies
- GRADE system to assess the quality of evidence for each analysis

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=41 included in qualitative synthesis
- N=11 (n=1347) included in meta-analysis, davon 4 Studien mit Zweitlinientherapie (n=697)

Charakteristika der Population:

- participants reported as having metastatic disease ranged from 69% to 100%, 5 studies with no information on % of people with metastasis
- participants with ECOG-2 or ECOG-3 was in the range of 0% to 35%.
- 11 Studien der Metaanalyse:
 - First-line therapy (6 Studien):
Bang 2010 [trastuzumab]; Bleiberg 1997 [5-FU]; Levard 1998 [5-FU and cisplatin]; Lordick 2013 [cetuximab]; Lorenzen 2009 [cetuximab]; Nicolaou 1982 [cyclophosphamide and doxorubicin],
 - Second-line therapy (4 Studien):
Dutton 2014 (Gefitinib 500 mg vs Placebo)
Ford 2014 (Docetaxel (dose of 75 mg/md IV every 3 weeks for up to six cycles) + BSC vs BSC alone)
Fuchs 2014 (BSC + either Ramucirumab 8 mg/kg vs BSC + Placebo, IV)
Wilke 2014 (Ramucirumab 8 mg/kg IV on days 1 and 15 vs Placebo)
 - Mixed therapy:
1 Studie (Huang 2009 [Shenyi Capsule])

Qualität der Studien:

Hinweis: es werden nur Ergebnisse der Studien mit Zweitlinientherapie abgebildet

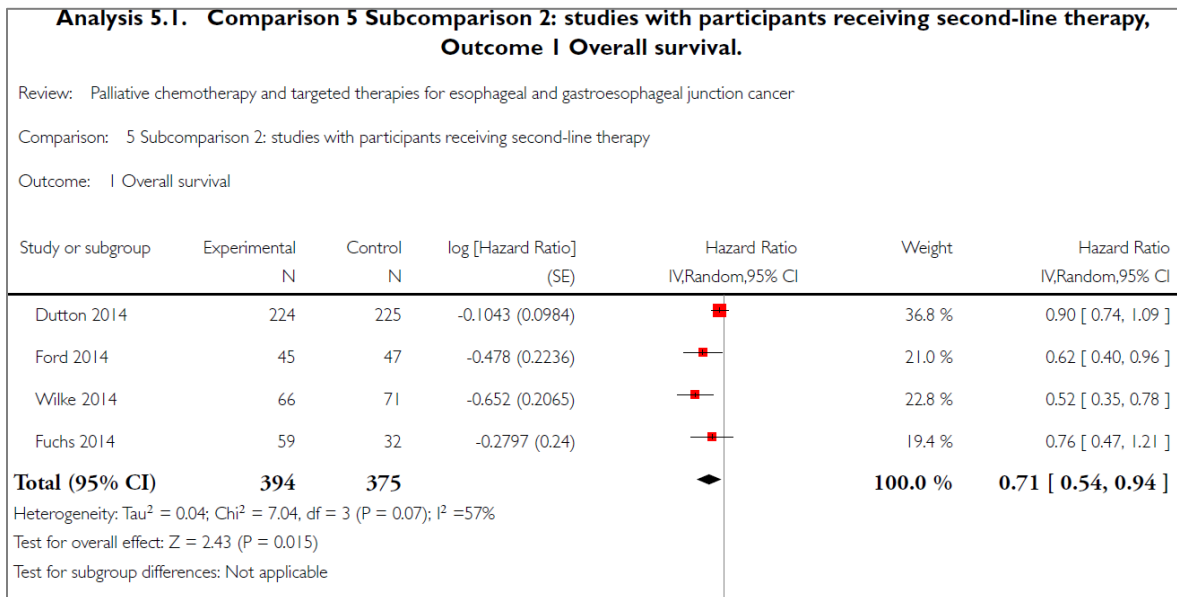
- Risk of bias summary: review authors' judgements about each risk of bias item for each included study.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding (performance bias and detection bias)	Selective reporting (reporting bias)	Similar at baseline for most prognostic factors (selection bias)	Complete description of the number of withdrawals, dropouts and losses to follow-up in each group. (selection bias)	Intention-to-treat analysis performed (selection bias)
Dutton 2014	+	+	+	+	+	+	+
Ford 2014	+	+	-	+	+	+	+
Fuchs 2014	+	+	+	+	+	+	+
Wilke 2014	+	+	+	+	+	+	+

Studienergebnisse:

Hinweis: es werden nur Ergebnisse der Studien mit Zweitlinientherapie abgebildet

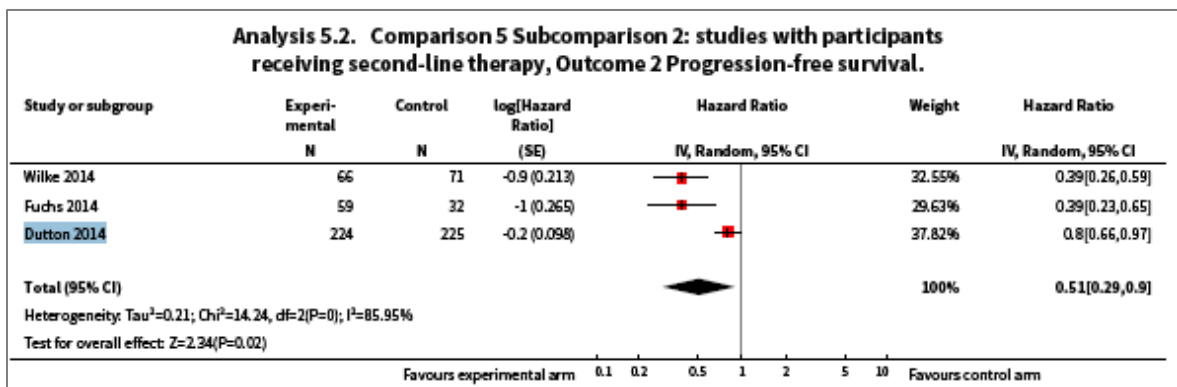
Overall Survival:



- Dutton 2014: → no stat. sign. superiority of gefitinib vs control (Gefitinib keine Zulassung im AWG)
- Ford 2014: → stat. sign. superiority of docetaxel vs control (Docetaxel keine Zulassung im Anwendungsgebiet, nur für Magenkarzinom)
- Fuchs 2014: → no stat. sign. superiority of ramucirumab vs control
- Wilke 2014: → stat. sign. superiority of ramucirumab vs control

Ramucirumab + control intervention vs control intervention alone (Fuchs 2014, Wilke 2014):
 HR 0,62 [0,43; 0,88] → superiority of ramucirumab

Progression free survival



- Dutton 2014: → stat. sign. superiority of gefitinib vs control

(Gefitinib keine Zulassung im AWG)

- Fuchs 2014: → stat. sign. superiority of ramucirumab vs control
- Wilke 2014: → stat. sign. superiority of ramucirumab vs control

Ramucirumab + control intervention vs control intervention alone (Fuchs 2014, Wilke 2014):
HR 0,39 [0,28; 0,54] → superiority of ramucirumab

Toxicity:

- Ford 2014 found that grade 4 toxicities occurred more frequently in participants treated with docetaxel compared to participants in the control arm (21% vs 4%). Neutropenia, infections, and febrile neutropenia were the toxicities that differed most between the study arms. None of the deaths were attributed to the treatment.
- In both arms of Fuchs 2014, 2% of the participants died due to drug-related toxicity. Ramucirumab was not associated with increased rates of fatigue, decreased appetite, vomiting, anemia, or other notable toxic effects.
- Wilke 2014 found that the most frequently occurring grade 3, 4, and 5 adverse events in the ramucirumab arm vs the control arm were neutropenia (41% versus 19%), leukopenia (18% versus 7%), and hypertension (15% versus 3%). In both arms, 2% of participants had adverse events leading to death with a causal relation to the study drugs.

Quality of life

- Ford 2014 reported that the mean quality-adjusted life weeks (QLQ-C30) were 12.1 weeks (standard deviation (SD) 0.84) for the docetaxel group and 9.3 weeks (SD 0.73) for the control group.
- Fuchs 2014 reported a trend toward better quality of life (QLQ-C30) at six weeks for participants in the ramucirumab group compared to those in the placebo group ($P = 0.23$). Median time of deterioration to a score of 2 or worse in ECOG performance status was 2.4 months (95% CI 1.3 to not reached) in the placebo group and 5.1 months (95% CI 1.9 to 16.8) in the ramucirumab group.
- Wilke 2014 reported that baseline and end-of-treatment results for global quality of life from the QLQ-C30 and index scores from the EQ-5D-3L were similar in the treatment groups (EuroQol 1990).

Anmerkung/Fazit der Autoren

People who receive more chemotherapeutic or targeted therapeutic agents have an increased overall survival compared to people who receive less. These agents, administered as both first-line or second-line treatments, also led to better overall survival than best supportive care. With the exception of ramucirumab, it remains unclear which other individual agents cause the survival benefit. Although treatment-associated toxicities of grade 3 or more occurred more frequently in arms with an additional chemotherapy or targeted therapy agent, there is no evidence that palliative chemotherapy and/or targeted therapy decrease quality of life. Based on this metaanalysis, palliative chemotherapy and/or targeted therapy can be considered standard care for esophageal and gastroesophageal junction carcinoma.

Kommentar zum Review:

Subgruppen- oder Sensitivitätsanalysen zur Vorbehandlung (Erstlinientherapie) wurden nicht durchgeführt.

3.3 Systematische Reviews

Ter Veer E et al., 2016 [7].

Second- and third-line systemic therapy in patients with advanced esophagogastric cancer: a systematic review of the literature

Fragestellung

We conducted a systematic review and meta-analysis of all currently available randomized controlled trials (RCTs) assessing second- and third-line systemic therapy in patients with advanced esophagogastric cancer.

Methodik

Population:

- patients with pathologically proven metastatic, unresectable, or recurrent adenocarcinoma of the esophagus, gastro-esophageal junction (GEJ), or stomach; & previously treated with systemic therapy

Intervention / Komparator:

- all currently available

Endpunkt:

- overall survival (OS)
- progression-free survival (PFS)
- safety: grade 3–4 adverse events (AEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- up to January 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of bias tool (version 5.1.0). Items were scored as low, high, or unknown risk of bias.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 28 studies (N=4810 patients) were included

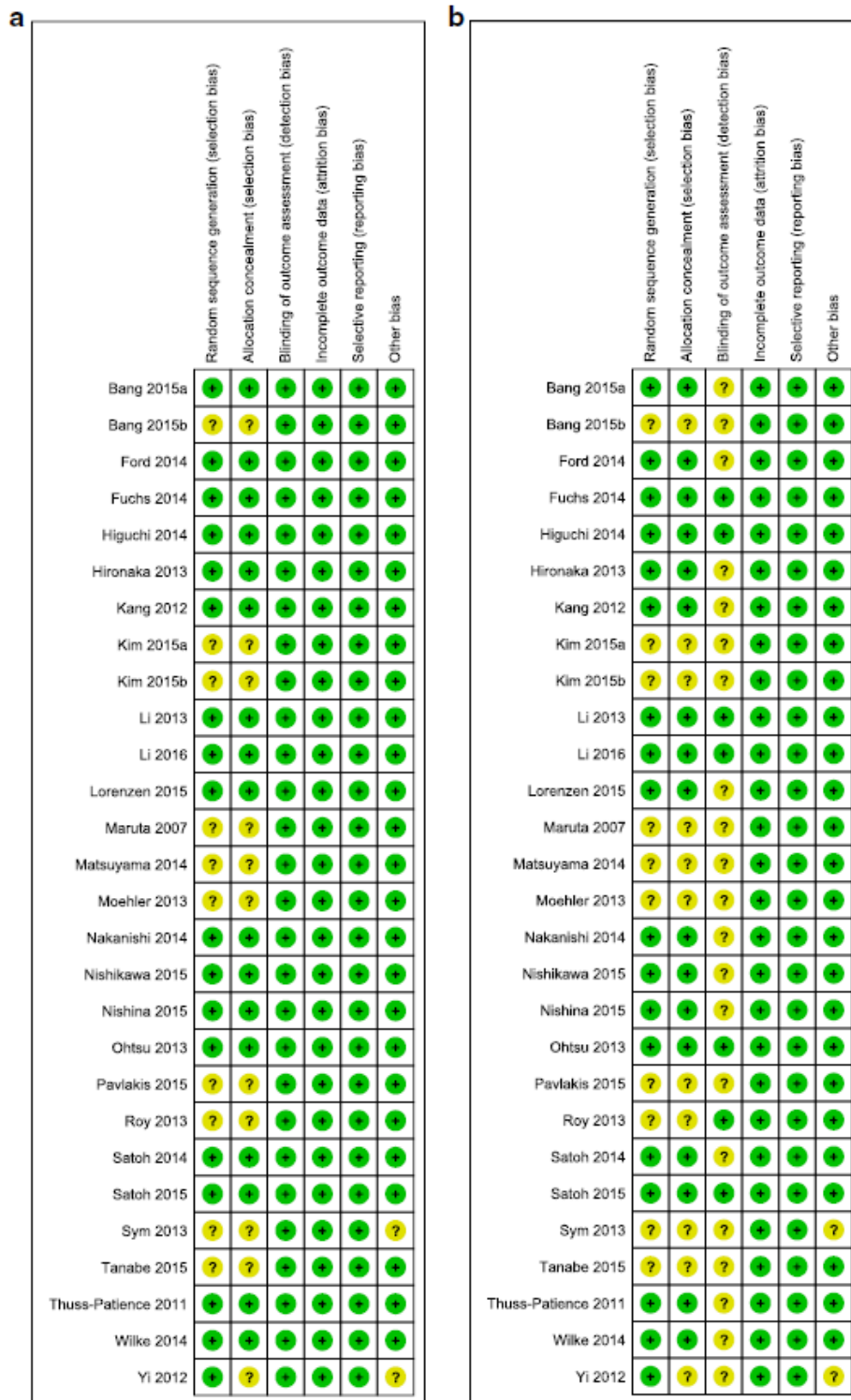
Charakteristika der Population:

- All patients included in the studies received a platinum and fluoropyrimidine-based first-line chemotherapy regimen.
- Personen mit Magenkarzinom, einem Karzinom des gastroösophagealen Übergangs oder einem Ösophaguskarzinom (siehe Kommentar).

Qualität der Studien:

- number of studies that scored low risk of bias on all items of the Cochrane risk of bias tool for the primary outcome was 18 (64 %)

- Risk of bias for overall survival (a) and progression free survival (b)



Studienergebnisse:

Single cytotoxic agent compared to best supportive care

- Increased overall survival was found for single cytotoxic agents vs. BSC (HR 0.65, 0.53–0.79) by meta-analysis of 3 studies including 410 patients.

- increased OS was shown for both taxane (HR 0.71, 0.56–0.90) and irinotecan (HR 0.55, 0.40–0.77) compared to BSC.
- Absolute median survival gain ranged from Δ 1.4 to Δ 1.6 months for taxane compared to BSC and ranged from Δ 1.6 to Δ 2.7 months for irinotecan compared to BSC (Table 3).
- Both taxane and irinotecan were associated with statistically significant increased grade 3–4 neutropenia (33/207 vs. 2/198, RR 12.17, 3.41–43.50) and febrile neutropenia (9/100 vs. 0/91, RR 8.69, 1.14–66.42) compared to BSC.

Combination chemotherapy compared to single-agent taxane or irinotecan

- Meta-analysis showed that doublets were not more effective compared to single agents in OS (HR 1.00, 0.90–1.12) and no significant differences were found with subgroup analysis by type of additional cytotoxic agent.
- pooled effect for PFS was significant (HR 0.81, 0.73–0.90); subgroups:
 - oxaliplatin vs taxane or irinotecan backbone was associated with increased PFS with HR 0.64 (0.48–0.85) and absolute median PFS gain of Δ 2.9 months.
 - the addition of fluoropyrimidine resulted in longer PFS with HR 0.84 (0.72–0.97), but absolute median PFS gain ranged from Δ 0 to Δ 1.4 months only.
 - The cisplatin-based subgroup did not reach statistical significance over monotherapy.
- none of the grade 3–4 adverse events showed statistically significant differences between doublet and monotherapy, although a general trend towards increased toxicity could be observed for doublets

Single targeted agents compared to best supportive care

- Ramucirumab monotherapy showed increased benefit in both OS, HR 0.78 (0.61–1.00) with absolute median OS gain of Δ 1.4 months and in PFS, HR 0.48 (0.38–0.62) with absolute median PFS gain of Δ 0.8 months compared to BSC.
- None of the AEs associated with second-line ramucirumab ... reached statistical significance compared to BSC.

The addition of a targeted agent to chemotherapy compared to chemotherapy-alone

- increased OS was shown for ramucirumab plus taxane (HR 0.81 0.68–0.96), with a median survival gain of Δ 2.2 months
- increased PFS was found for ramucirumab plus taxane (HR 0.64, 0.54–0.75), with a median PFS gain of Δ 1.5 months
- Compared to chemotherapy-alone, second-line ramucirumab plus taxane was associated with increased grade 3–4 hypertension, fatigue and neuropathy ...

Anmerkung/Fazit der Autoren

- Taxane or irinotecan as second-line monotherapy can be used in the second-line setting to treat patients with a performance status of 0 to 2, but the modest absolute survival benefit compared to best supportive care should be considered.
- combination chemotherapy is not recommended as second-line treatment due to lack of superior efficacy at the cost of additional toxicity.

- ... second-line single-agent ramucirumab may be considered for patients with performance status 0 or 1 who cannot or do not want to undergo chemotherapy. However, the modest absolute survival benefit compared to best supportive care should be taken into consideration.
- Ramucirumab plus taxane is the only combination therapy that can be recommended as second-line therapy for patients with a performance status of 0–1.
- In conclusion, based on the currently available phase III evidence, ramucirumab plus taxane can be regarded standard treatment for fit patients with a performance status of 0 or 1, who wish to undergo second-line treatment.
- Patient with a performance status larger than 2 after first- or second-line therapy, should be offered BSC.

Kommentar zum Review:

Personen mit Ösophaguskarzinom bilden lediglich eine Teilpopulation der Metaanalyse. Von den insgesamt eingeschlossenen 28 Studien, berichten 20 Studien ausschließlich zum Magenkarzinom, 3 Studien zum Magenkarzinom oder zum Karzinom des gastroösophagealen Übergangs und 5 Studien zum Karzinom des gastroösophagealen Übergangs. In den 5 Studien die zum Karzinom des gastroösophagealen Übergangs berichten, wurden in mindestens 3 Studien auch Personen mit Magenkarzinom oder Ösophaguskarzinom eingeschlossen.

Ein Großteil der Ergebnisse basiert damit auf Studienergebnissen zum Magenkarzinom. Innerhalb des Reviews werden keine Subgruppenanalysen für Personen mit einem Karzinom des gastroösophagealen Übergangs und des Magens vorgenommen.

3.4 Leitlinien

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2018 [6].

Oesophago-gastric cancer: assessment and management in adults

Fragestellung

This guideline focuses on the assessment and management of oesophago-gastric cancer in adults. This includes oesophageal cancer, gastric cancer, and cancer occurring at the oesophageal-gastric junction.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- multidisciplinary Guideline Committee
- declared conflict of interest and were required to withdraw from discussion in case of conflict of interest
- systematic literature searches until May 2017 based on PICO question
- generated evidence summaries, meta-analyses or network meta-analyses (if required) and assessed risk of bias
- Recommendations were drafted on the basis of the group's interpretation of the available evidence, taking into account the balance of benefits, harms and costs between different courses of action. This was either done formally, in an economic model, or informally.
- When clinical and economic evidence was of poor quality, conflicting or absent, the group drafted recommendations based on their expert opinion.
- The wording of recommendations was agreed by the group (consensus process not described).

Recherche/Suchzeitraum:

- until May 2017

LoE

- using the GRADE approach:
 - quality rating assigned based on the study design. RCTs start as high, observational studies as low and uncontrolled case series as low.
 - rating was downgraded for the specified criteria: risk of bias (study limitations); inconsistency; indirectness; imprecision; and publication bias.
 - Evidence from observational studies (which had not previously been downgraded) was upgraded if there was a large magnitude of effect or a dose-response gradient, and if all plausible confounding would reduce a demonstrated effect, or suggest a spurious effect when results showed no effect.

GoR

- GRADE

Table 5: Overall quality of outcome evidence in GRADE level

Overall quality of outcome evidence in GRADE level	Description
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low	Any estimate of effect is very uncertain.

Empfehlungen

9.3 Second-line palliative chemotherapy

Second-line palliative chemotherapy for locally advanced or metastatic oesophago-gastric cancer

37. Consider second-line palliative chemotherapy for people with oesophago-gastric cancer.

38. Discuss the risks, benefits and treatment consequences of second-line palliative chemotherapy for oesophago-gastric cancer with the person and those who are important to them (as appropriate). Cover:

- how different treatments can have similar effectiveness but different side effects
- how the treatments are given
- if the person has any preference for one treatment over another.

39. Consider a clinical trial (if a suitable one is available) as an alternative to second-line chemotherapy for people with oesophago-gastric cancer.

Evidence statements

Overall survival (Network meta-analyses (NMA))

Moderate quality evidence about the effectiveness of second line chemotherapy in terms of overall survival came from 15 randomised trials including 3442 patients and comparing 13 treatments. Almost all treatments appeared to improve overall survival compared to best supportive care alone, though only seven were clinically significant. Docetaxel + fluoropyrimidine was most likely to be the most effective treatment, however, it was only tested on 12 participants.

Progression free survival (NMA)

Moderate quality evidence about the effectiveness of second line chemotherapy in terms of progression free survival came from 11 randomised trials including 2131 patients and comparing 11 treatments. For PFS, results were less clear than for OS as there were slightly fewer studies included and the direct estimates tended to be more imprecise than for OS. The only treatment that appeared to be significantly better than placebo was docetaxel, although fluoropyrimidine and Irinotecan + cisplatin did reasonable effectiveness compared to the other treatments.

Nausea (grade 3 or greater) (NMA)

Low quality evidence about the rates of nausea during second line chemotherapy came from 10 randomised trials including 1271 patients and comparing 10 treatments. None of the odds ratios for patients reporting experiencing nausea was clinically significant, and there was considerable uncertainty in results, mainly due to the low event rates.

Neutropaenic sepsis (grade 3 or greater) (NMA)

Low quality evidence about the rates of neutropaenic sepsis during second line chemotherapy came from 12 randomised trials including 1505 patients and comparing 14 treatments. There was very little information for this adverse event due to relatively low event rates. However, placebo / best supportive care was included in this network, and (as expected) it seemed to be better than all other treatments and significantly better than three.

Neutropaenia (grade 3 or greater) (NMA)

Low quality evidence about the rates of neutropaenia during second line chemotherapy came from 18 randomised trials including patients and comparing 10 treatments. Placebo / best supportive care had the lowest risk of neutropenia and this was significant for four treatments. However, paclitaxel had much lower risk than many other treatments whereas docetaxel + oxaliplatin had higher risk than many others

Diarrhoea (grade 3 or greater) (NMA)

Low quality evidence about the rates of diarrhoea during second line chemotherapy came from 9 randomised trials including 1247 patients and comparing 9 treatments. This was a very sparse network here with relatively few events. Although docetaxel performed fairly well in comparison to the other treatments and fluoropyrimidine quite poorly these results are very uncertain.

Treatment related mortality ((NMA))

Low quality evidence about the rates of mortality related to second line chemotherapy came from 10 randomised trials including 1271 patients and comparing 10 treatments. This was a very small network with very few events and as a result there was serious uncertainty about relative effectiveness.

Consideration of benefits and harms

The evidence for second-line chemotherapy showed that chemotherapy appeared to improve overall survival compared to supportive care (with median overall survival of 4.4 to 17 months in chemotherapy compared to 3.6 months in supportive care). There was some evidence for increased adverse events such as nausea, neutropaenia and neutropaenic sepsis, although there was some uncertainty around this. The Committee agreed the balance of benefits and harms, and particularly the increase in survival seen in this population, allowed them to recommend second-line palliative chemotherapy but that it should be offered after a discussion of the risks and benefits with the patient.

While the committee agreed that there was enough evidence to recommend second-line chemotherapy, they did not think that the evidence was strong enough to be able to recommend one chemotherapy regimen over another.

The Committee considered that the recommendations are unlikely to significantly change practice and so the primary benefit of the recommendation is that it should encourage shared decision making and ensure that an informed discussion takes place with the patient. The use of second line chemotherapy could potentially improve survival and quality of life in some patients but this must be balanced against the potential for a diminished quality of life as a result of treatment morbidity. However, it should be noted that the changes in quality of life are hypothesised since there was no evidence identified on this outcome.

There are some patients who may not benefit from treatment. Therefore, the recommendations suggest an individualised approach to treatment selection, which should ensure that the harms and benefits are appropriately balanced for each patient.

Leitlinienprogramm Onkologie - Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2018 [5].

Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, S3-Leitlinie, 2018, Langversion 2.0, AWMF-Registernummer: 021/023OL

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Therapieempfehlungen für Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche nach evidenzbasierten Leitlinien in den Datenbanken der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), des Guideline International Network (G-I-N), des National Guideline Clearinghouse (NGC), der Canadian Medical Association (CMA) Infobase, der Guideline Finder des britischen National Health Service, des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) und der New Zealand Guidelines Group (NZGG) zwischen September 2012 und März 2017.
- Systematische Literaturrecherche; insgesamt 22 Literaturrecherchen zu aufgestellten Fragestellungen in 4 Teilbereichen (Risikofaktoren und Prävention, Diagnostik und Pathologie, kurativ intendierte Therapie und palliative Therapie) erfolgten in Medline (PubMed), sowie der Cochrane Library. Berücksichtigt wurden dabei Publikationen vom 01.01.2013 bis zum 04.08.2017. Die Literatursuche wurde im Zeitraum zwischen dem 24.07.2017 und dem 04.08.2017 durchgeführt.

Level of Evidence (LoE)

- LoE nach Oxford (Version 2009)

Tabelle 3: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version März 2009)

Level	Therapy/ Prevention, Aeti- ology/Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagno- sis/symptom preva- lence study
1a	SR (with homogenei- ty) of RCTs	SR (with homogeneity) inception cohort stud- ies; CDR validated in different populations	SR (with homogeneity) of Level 1 diagnostic studies; CDR with 1b studies from different clinical centers	SR (with homogeneity) of prospective cohort studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval)	Individual inception co- hort study with > 80 % follow-up; CDR validat- ed in a single popula- tion	Validating cohort study with good reference standards; or CDR test- ed within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow- up
2a	SR (with homogenei- ty) of cohort studies	SR (with homogeneity) of either retrospective cohort studies or un- treated control groups in RCTs	SR (with homogeneity) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity) of Level 2b and better studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80 % follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control pa- tients in an RCT; Deri- vation of CDR or vali- dated on split-sample only	Exploratory cohort study with good refer- ence standards; CDR after derivation, or vali- dated only on split- sample or databases	Retrospective cohort study, or poor follow- up
2c	"Outcomes" Re- search; Ecological studies	"Outcomes" Research		Ecological studies
3a	SR (with homogenei- ty) of case-control studies		SR (with homogeneity) of 3b and better stud- ies	SR (with homogeneity) of 3b and better stud- ies
3b	Individual Case- Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study; or very limited population
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)	Case-series (and poor quality prognostic co- hort studies)	Case-control study, poor or non- independent reference standard	Case-series or super- seded reference stand- ards
5	Expert opinion with- out explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical apprais- al, or based on physiolo- gy, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical apprais- al, or based on physiolo- gy, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical apprais- al, or based on physiolo- gy, bench research or "first principles"

Grade of Recommendation (GoR)

Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Tabelle 5: Konsensusstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 - 95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 - 75 % der Stimmberechtigten
Dissens	< 50 % der Stimmberechtigten

Empfehlungen

Palliative Chemotherapie: Zweitlinientherapie

9.5.	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2018
EK	Bei Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Adenokarzinom des Ösophagus und ausreichendem Allgemeinzustand sollte eine systemische Zweitlinientherapie durchgeführt werden.	
Konsensstärke	Starker Konsens (100 %)	

Hintergrund

Das Behandlungsschema richtet sich nach der jeweiligen Vortherapie. Therapieziel ist die Verlängerung der Überlebenszeit, der Zeit bis zur Tumorprogression und der Erhalt der Lebensqualität.

Es gibt inzwischen mehrere Phase-III-Studien, die eine Verlängerung des Gesamtüberlebens und zum Teil Erhalt der Lebensqualität unter Zweitlinientherapie zeigen. Dies gilt für die folgenden zytotoxischen Einzelsubstanzen Irinotecan, Paclitaxel, und Docetaxel [522-524] sowie neuerdings für den VEGFR2-Antikörper Ramucirumab alleine (kaum Nebenwirkungen) oder in Kombination mit Paclitaxel [525, 526] (siehe auch Hintergrundtext zu Empfehlung 9.7.).

Durch die gute Datenlage ist die Empfehlung mit „sollte“ gerechtfertigt. Die Wortwahl „systemische Zweitlinientherapie“ wird anstelle von „Zweit-Chemotherapie“ angewandt weil Ramucirumab keine Chemotherapie ist. Irinotecan, Paclitaxel, und Docetaxel sind als Zweit-Chemotherapie des Ösophaguskarzinoms nicht zugelassen.

9.6.	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2018
EK	Bei Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und ausreichenden Allgemeinzustand kann eine Zweitlinientherapie erwogen werden	
Konsensstärke	Starker Konsens (100 %)	

Hintergrund

Es gibt keine belastbaren Daten, die eine Wirksamkeit einer Zweit-Chemotherapie beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus zeigen. Es existieren kleine Phase-II-Studien mit Substanzen wie Taxane, Platinderivate und Irinotecan, aber auch solche mit älteren Substanzen wie Mitomycin C [527]. Daher wurde hier nur eine „kann“-Empfehlung ausgesprochen. Valide Therapieziele können auch nicht formuliert werden, da es sich hierbei stets um individuelles Vorgehen handelt. „Symptom-Kontrolle wäre ein theoretisches Ziel, da weder OS-Verlängerung noch Erhalt der Lebensqualität nachgewiesen sind. Das Behandlungsschema sollte sich jedoch nach der jeweiligen Vortherapie richten.

Targeted Therapy

9.7.	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2018
Level of Evidence 1b	Aufgrund eines nachgewiesenen Überlebensvorteils besteht bei HER2-überexprimierenden Tumoren (IHC3+ oder IHC2+ und FISH+) eine Indikation für den Einsatz von Trastuzumab in Kombination mit Cisplatin und Fluoropyrimidinen (5-FU oder Capecitabin).	
	Leitlinienadaptation S3-LL Magenkarzinom [18]	
Konsensstärke	Starker Konsens (100 %)	

Hintergrund

Hierbei handelt es sich um eine Leitlinienadaptation für Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Adenokarzinom des Ösophagus und des ösophagogastralen Überganges

In einer Phase-III-Studie (ToGA-Studie) verbesserte der HER2-Antikörper Trastuzumab das OS und PFS von Patienten mit HER2-positiven, fortgeschrittenen Magenkarzinomen und Adenokarzinomen des ösophagogastralen Überganges, deren Tumoren entweder immunhistochemisch HER2-positiv (IHC 3+) waren oder eine Amplifikation des HER2-Gens in der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung aufwiesen (FISH+). Zugelassen in Europa ist der Antikörper allerdings nur, wenn die Tumoren IHC3+ oder IHC2+ und FISH+. Interessanterweise scheinen die AEG I Tumoren, d.h. die distalen Adenokarzinome des Ösophagus (Barrettkarzinome) besonders häufig HER2 positiv zu sein [18, 228] (siehe auch Empfehlung 6.24.).

In einer Phase-3-Studie mit 780 Patienten wurde der Stellenwert von Pertuzumab in der Erstlinientherapie für Patienten mit HER2-positiven, fortgeschrittenen Magenkarzinomen und Adenokarzinomen des ösophagogastralen Überganges geprüft (Jacob-Studie, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01774786>). Der primäre Endpunkt einer signifikanten Überlebenszeitverlängerung wurde nicht erreicht. Das mediane Überleben lag für die Pertuzumab-basierte Kombination bei 17,5 Monaten gegenüber 14,2 Monaten für die Standardtherapie mit Trastuzumab, Cisplatin, Fluoropyrimidin (Capecitabin oder 5-Fluorouracil) (HR 0,84 p=0,0565). Damit ergibt sich derzeit keine Indikation für den zusätzlichen Einsatz von Pertuzumab in der Therapie des HER2-positiven, fortgeschrittenen Magenkarzinoms und des Adenokarzinoms des ösophagogastralen Überganges (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01774786>)

In einer Phase-3-Studie mit 345 Patienten wurde der Stellenwert von Trastuzumab-Emtansin (T-DM1) in der Zweitlinientherapie für Patienten mit HER2-positiven, fortgeschrittenen Magenkarzinomen und Adenokarzinomen des ösophagogastralen Überganges geprüft (Gatsby-Studie). Es zeigte sich für Trastuzumab-Emtansin kein Überlebensvorteil gegenüber einer Therapie mit einem Taxan (Docetaxel, Paclitaxel). Das mediane Überleben betrug 7,9 Monate für Trastuzumab-Emtansin und 8,6 Monate für die Taxan-behandelten Patienten (HR 1,15, p=0,86) [528]

Nach Progression unter Erstlinienchemotherapie wurde der VEGFR2-Antikörper Ramucirumab als Monotherapie (REGARD Studie) im Vergleich zu best supportive care [525] oder in Kombination mit Paclitaxel (RAINBOW Studie) [526] im Vergleich zu einer Paclitaxel Monotherapie eingesetzt. Das Gesamtüberleben wurde sowohl in der REGARD Studie (5,2 Monate vs. 3,8 Monate, HR 0,776) als auch in der Rainbow Studie (9,6 Monate vs. 7,4 Monate / HR 0,807) signifikant verbessert. Die Patienten schienen auch in Bezug auf die Lebensqualität zu profitieren. Beide Studien schlossen Patienten

mit Magenkarzinom oder Adenokarzinomen des ösophagoastralen Übergangs ein. In der RAINBOW Studie zeigte sich auch eine höhere Ansprechrate in der Kombinationsgruppe.

Referenzen:

18. Moehler, M., et al., S3-Leitlinie „Magenkarzinom“ –. Z Gastroenterol, 2011. 49(04): p. 461-531.
228. Bang, Y.J., et al., Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet, 2010. 376(9742): p. 687-97.
522. Thuss-Patience, P.C., et al., Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). Eur J Cancer, 2011. 47(15): p. 2306-14.
523. Hironaka, S., et al., Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. J Clin Oncol, 2013. 31(35): p. 4438-44.
524. Ford, H.E., et al., Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol, 2014. 15(1): p. 78-86.
525. Fuchs, C.S., et al., Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet, 2014. 383(9911): p. 31-9.
526. Wilke, H., et al., Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol, 2014. 15(11): p. 1224-35.
527. Thallinger, C.M., M. Raderer, and M. Hejna, Esophageal cancer: a critical evaluation of systemic second-line therapy. J Clin Oncol, 2011. 29(35): p. 4709-14.
528. Thuss-Patience, P.C., et al., Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study. Lancet Oncol, 2017. 18(5): p. 640-653.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 12 of 12, December 2019) am 05.12.2019

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Esophageal Neoplasms] explode all trees
2	(esophag* OR oesophag*):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesions* OR malignan*):ti,ab,kw
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Dec 2014 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 05.12.2019

#	Suchfrage
1	esophageal neoplasms/therapy[mh]
2	(esophag*[tiab] OR oesophag*[tiab])
3	(((((tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesions*[tiab] OR malignan*[tiab]
4	(#2 AND #3)
5	(#4) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
6	(#1 OR #5)
7	(#6) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab]

#	Suchfrage
	OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
8	(#7) AND ("2014/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
10	(#9) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
11	(#10) NOT retracted publication[ptyp]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 05.12.2019

#	Suchfrage
#1	esophageal neoplasms[mh]
#2	(esophag*[tiab] OR oesophag*[tiab])
#3	(((((((((tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplasm*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab]))
#4	(#2 AND #3)
#5	(#1 OR #4)
#6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	(#6) AND ("2014/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT retracted publication[ptyp]

Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom in der Fassung vom 15. Dezember 2011; veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 08.11.2012 B3 vom 8. November 2012; in Kraft getreten am 9. November 2012; zuletzt geändert am 20. September 2018; veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 13.12.2018 B3 vom 13. Dezember 2018; in Kraft getreten am 14. Dezember 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 06.12.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1719/QS-Ma%C3%9Fnahme_Protonent-Oesophagus-Ca_2018-09-20_iK-2018-12-14.pdf.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Oktober 2016 - Ramucirumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 06.12.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-229/2016-10-20_Geltende-Fassung_Ramucirumab_D-224.pdf.
3. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Ramucirumab (Magenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Dossierbewertung; Auftrag A16-23 [online]. 2016. [Zugriff: 13.01.2020]. (IQWiG Berichte; Band 413). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-23_Ramucirumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
4. **Janmaat VT, Steyerberg EW, van der Gaast A, Mathijssen RHJ, Bruno MJ, Peppelenbosch MP, et al.** Palliative chemotherapy and targeted therapies for esophageal and gastroesophageal junction cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2017(11):Cd004063. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004063.pub4>.
5. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus; Langversion 2.0 [online]. AWMF-Registernummer: 021/023OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 05.12.2019]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Oesophaguskarzinom/Version_2/LL_Oesophagus_Langversion_2.0.pdf.
6. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Oesophago-gastric cancer: assessment and management in adults [online]. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 05.12.2019]. (NICE guideline; Band 83). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng83/evidence/full-guideline-pdf-4723230493>.
7. **Ter Veer E, Haj Mohammad N, van Valkenhoef G, Ngai LL, Mali RM, van Oijen MG, et al.** Second- and third-line systemic therapy in patients with advanced esophagogastric cancer: a systematic review of the literature. Cancer Metastasis Rev 2016;35(3):439-456.