



IQWiG-Berichte – Nr. 1396

**Nivolumab
(Ösophaguskarzinom,
Kombination mit
Chemotherapie) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A22-54
Version: 1.0
Stand: 28.07.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Nivolumab (Ösophaguskarzinom, Kombination mit Chemotherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

03.05.2022

Interne Auftragsnummer

A22-54

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- C. F. Dietrich

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

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Selver Altin
- Nadia Abu Rajab
- Tatjana Hermanns
- Katharina Hirsch
- Petra Kohlepp
- Christopher Kunigkeit
- Katrin Nink
- Katharina Wölke

Schlagwörter

Nivolumab, Antineoplastische Kombinationschemotherapie-Protokolle, Ösophagustumoren, Nutzenbewertung, NCT03143153

Keywords

Nivolumab, Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols, Esophageal Neoplasms, Benefit Assessment, NCT03143153

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	9
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	9
2.3.1 Eingeschlossene Studien	10
2.3.2 Studiencharakteristika	10
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	26
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	26
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	30
2.4.3 Ergebnisse	31
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	35
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	35
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	35
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	38
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	40
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 S, Abschnitt 3.2)	40
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	40
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	40
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	40
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	47
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 S, Abschnitt 3.3)	47
3.2.1 Behandlungsdauer	47
3.2.2 Verbrauch	48

3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	49
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	49
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	49
3.2.6	Versorgungsanteile.....	50
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	51
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	51
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	51
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	52
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	53
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	54
5	Literatur.....	55
Anhang A Suchstrategien.....		59
Anhang B Kaplan-Meier-Kurven.....		60
B.1	Gesamtüberleben.....	60
B.2	Nebenwirkungen.....	61
Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....		64
Anhang D Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zu Kategorien immunvermittelter UEs, immunvermittelter SUEs und immunvermittelter schwerer UEs (CTCAE-Grad ≥ 3).....		72
Anhang E Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....		75

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab	3
Tabelle 3: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	8
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab	9
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie.....	10
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie.....	11
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie.....	13
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie.....	17
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie, Studie CheckMate 648 (relevante Teilpopulation).....	19
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie (relevante Teilpopulation).....	21
Tabelle 11: Angaben zu Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie (relevante Teilpopulation).....	23
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	25
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie.....	27
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	30
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie (relevante Teilpopulation).....	32
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie (relevante Teilpopulation)	37
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie (relevante Teilpopulation).....	38
Tabelle 18: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	39
Tabelle 19: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	51
Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	52
Tabelle 21: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	53
Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie (relevante Teilpopulation).....	64

Tabelle 23: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie (relevante Teilpopulation).....	67
Tabelle 24: Schwere UEs (CTCAE ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie (relevante Teilpopulation).....	68
Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie (relevante Teilpopulation).....	69
Tabelle 26: Kategorien immunvermittelter UEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie (relevante Teilpopulation).....	72
Tabelle 27: Kategorien immunvermittelter SUEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie (relevante Teilpopulation).....	73
Tabelle 28: Kategorien immunvermittelter schwerer UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie (relevante Teilpopulation)	74

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	41
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie CheckMate 648, 2. Datenschnitt (23.08.2021)	60
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs, Studie CheckMate 648, 2. Datenschnitt (23.08.2021)	61
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs, Studie CheckMate 648, 2. Datenschnitt (23.08.2021)	61
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs, Studie CheckMate 648, 2. Datenschnitt (23.08.2021).....	62
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt immunvermittelte SUEs, Studie CheckMate 648, 2. Datenschnitt (23.08.2021).....	62
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt immunvermittelte schwere UEs, Studie CheckMate 648, 2. Datenschnitt (23.08.2021).....	63

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
AJCC	American Joint Committee on Cancer
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
ECS	Ösophaguskarzinom-spezifische Subskala
EMA	European Medicines Agency (europäische Arzneimittel-Agentur)
FACT-E	Functional Assessment of Cancer Therapy – Esophageal
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	Internationalen statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PFS	progressionsfreie Überleben
PT	bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklassen
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TRM	Tumorregister München
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nivolumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.05.2022 übermittelt.

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

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

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 S, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 S, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nivolumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.05.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie (nachfolgend als Chemotherapie bezeichnet) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-Programmed-Death-Ligand-1(PD-L1)-Expression $\geq 1\%$ bei erwachsenen Patientinnen und Patienten.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem nicht resezierbaren ^b fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$; Erstlinienbehandlung; Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie	Cisplatin ^c in Kombination mit 5-Fluorouracil
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß den Einschlusskriterien der Studie CheckMate 648 geht der G-BA für das Anwendungsgebiet davon aus, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt.</p> <p>c. Der G-BA geht davon aus, dass für die Patientinnen und Patienten eine cisplatinhaltige Chemotherapie geeignet ist.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1</p>	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie wird die Studie CheckMate 648 eingeschlossen.

Die Studie CheckMate 648 ist eine noch laufende, offene, 3-armige RCT, in der Nivolumab entweder in Kombination mit 5-Fluorouracil und Cisplatin (nachfolgend Nivolumab + Chemotherapie bezeichnet) oder in Kombination mit Ipilimumab (nachfolgend Nivolumab + Ipilimumab bezeichnet) gegenüber einer 5-Fluorouracil und Cisplatin-Kombinationschemotherapie (nachfolgend Chemotherapie bezeichnet) verglichen wurde. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist ausschließlich der Vergleich des Nivolumab + Chemotherapiearms (Interventionsarm) mit dem Chemotherapiearm (Komparatorarm) relevant.

Eingeschlossen wurden in der Studie CheckMate 648 erwachsene Patientinnen und Patienten, die gemäß den Kriterien der American Joint Committee on Cancer (AJCC, 7. Auflage), ein histologisch bestätigtes Plattenepithelkarzinom oder ein adenosquamöses Karzinom (mit vorwiegender Plattenepithel-Differenzierung) des Ösophagus aufwiesen, das als nicht resezierbar fortgeschritten, rezidivierend oder metastasierend eingestuft wurde. Darüber hinaus durften die Patientinnen und Patienten nicht für kurative Therapieansätze, wie eine definitive Radiochemotherapie und / oder Operation infrage kommen und sollten sich in einem guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) ≤ 1 , befinden.

Insgesamt wurden 970 Patientinnen und Patienten in der Studie CheckMate 648 eingeschlossen, die in einem Verhältnis von 1:1:1 entweder zu einer Behandlung mit Nivolumab + Chemotherapie (N = 321), Nivolumab + Ipilimumab (N = 325) oder Chemotherapie (N = 324) randomisiert wurden.

Die Behandlung mit Nivolumab im Interventionsarm (Nivolumab + Chemotherapie) erfolgte in Zyklen von 4 Wochen und entsprach weitgehend den Vorgaben der Fachinformation. Die Behandlung mit der Chemotherapie erfolgte im Interventions- und Komparatorarm ebenfalls in Zyklen von 4 Wochen. Die Dosierung von Cisplatin entsprach den Vorgaben der Fachinformation. Die Dosierung von 5-Fluorouracil wich von der Zulassung ab. In der Studie CheckMate 648 umfasste die 5-Fluorouracil-Dosis 800 mg/m² Körperoberfläche (KOF) an den Tagen 1 bis 5 eines 4-wöchigen Zyklus. Dies entspricht einer Gesamtdosis von 4000 mg/m² KOF pro Zyklus. Gemäß Fachinformation von 5-Fluorouracil soll die Dosis bei einer Kombinationschemotherapie mit Cisplatin 1000 mg/m² KOF an den Tagen 1 bis 5 eines 3- bis 4-wöchigen Zyklus betragen. Dies entspricht einer Gesamtdosis von 5000 mg/m² KOF pro Zyklus. Insgesamt hat diese abweichende Dosierung von 5-Fluorouracil keine weiteren Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung. Darüber hinaus entsprach die Behandlung mit der Chemotherapie, auch in Bezug auf Dosisanpassungen und -verzögerung sowie Dosisreduktionen im Wesentlichen den Vorgaben der Fachinformationen.

Die Behandlung der Studienpopulation erfolgte bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität oder bis zum Abbruch der Studienbehandlung. Darüber hinaus wurde die Behandlung mit Nivolumab im Interventionsarm zulassungskonform auf maximal 24 Monate eingeschränkt. Nivolumab durfte zudem (allein oder in Kombination mit Chemotherapie) nach einer von den Prüferinnen und Prüfern beurteilten und den

Response-Evaluation-Criteria-in-Solid-Tumors(RECIST)-Kriterien 1.1 entsprechenden Krankheitsprogression fortgesetzt werden. Voraussetzung hierfür war u. a., dass die Patientinnen und Patienten die Behandlung tolerierten und nach Einschätzung der Prüferin bzw. des Prüfers ein klinischer Nutzen bestand. Nach Feststellung einer erneuten Progression wurde die Behandlung abgebrochen.

Primäre Endpunkte der Studie CheckMate 648 waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben (PFS). Sekundäre Endpunkte waren Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum 2. Datenschnitt vom 23.08.2021 herangezogen.

Relevante Teilpopulation

Gemäß der Zulassung ist Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % indiziert. Entsprechend der Zulassung für Nivolumab betrachtet der pU in Modul 4 S aus der Studie CheckMate 648 ausschließlich die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %. Diese Teilpopulation umfasst 158 Patientinnen und Patienten im für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Interventionsarm (Nivolumab + Chemotherapie) sowie 157 Patientinnen und Patienten im Komparatorarm (Chemotherapie).

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie CheckMate 648 als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse aller patientenrelevanten Endpunkte, ausgenommen Gesamtüberleben, als hoch eingestuft. Für die Endpunkte Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor, sodass die Einschätzung des Verzerrungspotenzials entfällt.

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal Hinweise und für alle anderen Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nivolumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie.

Morbidität*Gesundheitszustand*

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D, liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität*Functional Assessment of Cancer Therapy – Esophageal (FACT-E)*

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des Gesamtscores des FACT-E, liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen*SUEs und schwere UEs*

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nivolumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nivolumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie.

*Spezifische UEs**Immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs*

Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Erbrechen (schwere UEs) und Pneumonie (schwere UEs)

Für die Endpunkte Erbrechen (schwere UEs) und Pneumonie (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte für Nivolumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie.

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen sowie für die spezifischen UEs Erbrechen und Pneumonie jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden jeweils mit geringem Ausmaß. Demgegenüber zeigt sich auf der Seite der negativen Effekte für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von geringem Ausmaß, der den positiven Effekt beim Gesamtüberleben jedoch nicht infrage stellt.

Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor, die in der Gesamtabwägung zum Zusatznutzen berücksichtigt werden können, sodass insgesamt das Ausmaß als nicht quantifizierbar eingestuft wird.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Nivolumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Chemotherapie.

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

Tabelle 3: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem nicht resezierbaren ^b fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %; Erstlinienbehandlung; Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie	Cisplatin ^c in Kombination mit 5-Fluorouracil	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ^d
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß den Einschlusskriterien der Studie CheckMate 648 geht der G-BA für das Anwendungsgebiet davon aus, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt.</p> <p>c. Der G-BA geht davon aus, dass für die Patientinnen und Patienten eine cisplatinhaltige Chemotherapie geeignet ist.</p> <p>d. In die Studie CheckMate 648 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1</p>		

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

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie (nachfolgend als Chemotherapie bezeichnet) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-Programmed Death-Ligand 1(PD-L1)-Expression $\geq 1\%$ bei erwachsenen Patientinnen und Patienten.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem nicht resezierbaren ^b fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$; Erstlinienbehandlung; Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie	Cisplatin ^c in Kombination mit 5-Fluorouracil
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß den Einschlusskriterien der Studie CheckMate 648 geht der G-BA für das Anwendungsgebiet davon aus, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt.</p> <p>c. Der G-BA geht davon aus, dass für die Patientinnen und Patienten eine cisplatinhaltige Chemotherapie geeignet ist.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1</p>	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Nivolumab + Chemotherapie (Stand zum 15.03.2022)
- bibliografische Recherchen zu Nivolumab + Chemotherapie (letzte Suche am 15.03.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Nivolumab + Chemotherapie (letzte Suche am 15.03.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Nivolumab + Chemotherapie (letzte Suche am 15.03.2022)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Nivolumab (letzte Suche am 13.05.2022), Suchstrategien siehe Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

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

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^b (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja / nein [Zitat])
CA209-648 (CheckMate 648 ^e)	ja	ja	nein	ja ^f [3]	ja [4-6]	ja [7,8]

a. Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil
b. Studie, für die der pU Sponsor war.
c. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.
d. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen
e. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
f. Im Studienbericht liegen Ergebnisse ausschließlich für den 1. Datenschnitt (18.01.2021) vor. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der 2. Datenschnitt (23.08.2021) zur Bewertung herangezogen. Siehe Abschnitt 2.3.2.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Für die Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie wird die Studie CheckMate 648 eingeschlossen. Dies stimmt mit dem Studienpool des pU überein. Die für die vorliegende Bewertung relevante Teilpopulation mit Tumorzell-PD-L1 Expression ≥ 1 % ist in Abschnitt 2.3.2 beschrieben.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
CheckMate 648	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit inoperablem fortgeschrittenem, rezidiertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus^c ▪ ohne vorherige systemische Krebstherapie für die fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung^d ▪ ECOG-PS 0 oder 1 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nivolumab + Ipilimumab^c (N = 325) ▪ Nivolumab + Chemotherapie^a (N = 321) ▪ Chemotherapie^a (N = 324) <p>davon relevante Teilpopulation (Tumorzell-PD-L1 Expression ≥ 1 %):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nivolumab + Chemotherapie^a (n = 158) ▪ Chemotherapie^a (n = 157) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: ≤ 28 Tage ▪ Behandlung: bis Krankheitsprogression^f, nicht akzeptabler Toxizität, Widerruf der Einwilligung, Studienende, oder Behandlung mit Nivolumab bis zu 24 Monate^g (je nachdem, was zuerst eintritt) ▪ Beobachtung^h: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Widerruf der Einwilligung oder Studienende 	187 Studienzentren in Argentinien, Australien, Brasilien, Chile, China, Dänemark, Frankreich, Hong Kong, Italien, Japan, Kanada, Kolumbien, Mexiko, Österreich, Peru, Polen, Südkorea, Tschechische Republik, Rumänien, Russland, Singapur, Spanien, Taiwan, Türkei, USA und Vereinigtes Königreich 06/2017–laufend ⁱ Datenschnitte: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 18.01.2021^j ▪ 23.08.2021^k 	primär: OS und PFS bei Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1 Expression ≥ 1 % sekundär: Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- Population design	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
<p>a. Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil</p> <p>b. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>c. Histologisch bestätigtes Plattenepithelkarzinom oder adenosquamöses Zellkarzinom (mit vorwiegender Plattenepithel-Differenzierung) gemäß AJCC, 7. Auflage [9].</p> <p>d. Eine vorherige adjuvante, neoadjuvante oder definitive Chemotherapie/Radiotherapie/Radiochemotherapie für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus ist zulässig, wenn sie im Rahmen einer kurativen Behandlung erfolgt und vor der Aufnahme in die Studie abgeschlossen ist. Nach Abschluss einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie oder nach Abschluss einer multimodalen Therapie (Chemotherapie und Radiochemotherapie) bei lokal fortgeschrittenen Erkrankungen ist eine rezidivfreie Zeit von 24 Wochen erforderlich.</p> <p>e. Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>f. Die Behandlung im Interventionsarm (Nivolumab + Chemotherapie) mit Nivolumab allein oder in Kombination mit der Chemotherapie konnte nach einer Progression gemäß RECIST 1.1 Kriterien fortgesetzt werden, wenn Patientinnen und Patienten die Behandlung tolerierten und im Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers ein klinischer Nutzen bestand.</p> <p>g. Die Behandlung mit der Chemotherapie im Nivolumab + Chemotherapiearm (Interventionsarm) als auch im Chemotherapiearm (Komparatorarm) wird gemäß dem Dosierungsschema der Studie bis zur Krankheitsprogression oder nicht akzeptabler Toxizität verabreicht.</p> <p>h. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>i. geplantes Ende: 16.08.2024</p> <p>j. 1. Datenschnitt vom 18.01.2021 (Datenbankschluss vom 01.03.2021): präspezifizierte finale Analyse des PFS und Interimsanalyse des OS (nachdem für das OS die erforderliche Signifikanzschwelle zur Feststellung der Überlegenheit bei der Interimsanalyse erreicht wurde, stellt diese Auswertung die finale Analyse des OS dar)</p> <p>k. 2. Datenschnitt vom 23.08.2021 (Datenbankschluss vom 04.10.2021): Zusätzlicher Datenschnitt auf Anforderung der EMA zur Unterstützung des Zulassungsverfahrens.</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EMA: European Medicines Agency; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; OS: Gesamtüberleben; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a

Studie	Intervention	Vergleich
CheckMate 648	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nivolumab: 240 mg i. v. jeweils an Tag 1 und Tag 15 (alle 2 Wochen eines 4-wöchigen Zyklus) + Chemotherapie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 5-Fluorouracil: 800 mg/m² KOF pro Tag i. v., kontinuierliche Infusion von Tag 1 bis Tag 5 eines 4-wöchigen Zyklus + ▪ Cisplatin: 80 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 eines 4-wöchigen Zyklus 	Chemotherapie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 5-Fluorouracil: 800 mg/m² KOF pro Tag i. v., kontinuierliche Infusion von Tag 1 bis Tag 5 eines 4-wöchigen Zyklus + ▪ Cisplatin: 80 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 eines 4-wöchigen Zyklus
<u>Dosisanpassungen</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisverzögerungen und -unterbrechungen waren bei Auftreten von UEs erlaubt ▪ Nivolumab: Dosisreduktion bzw. -eskalation war nicht erlaubt ▪ Chemotherapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Dosisreduktionen für 5-Fluorouracil und Cisplatin bei Auftreten von UEs nach festgelegten Schemata erlaubt (maximal 2 Anpassungen pro Therapiekomponente erlaubt, bei weiterer Toxizität Abbruch der Behandlung) ▫ Abbruch von einer oder beiden Chemotherapiekomponente(n) nach Einschätzung der Prüferärztin oder des Prüferarztes sowohl im Interventionsarm als auch im Komparatorarm möglich. Bei Abbruch einer der Chemotherapiekomponenten konnte die weitere nach Einschätzung der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes auch allein weitergegeben werden. 		
Nicht erlaubte Vorbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anti-PD-1, Anti-PD-L1, Anti-PD-L2, Anti-CD137 oder Anti-CTLA-4 Antikörper oder andere Antikörper oder Medikamente, spezifisch für die Co-Stimulation von T-Zellen oder Checkpoint-Signalwegen ▪ Systemische Krebstherapie als Primärtherapie bei fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung mit Ausnahme von adjuvanter, neoadjuvanter oder definitiver Chemotherapie/Radiotherapie/Radiochemotherapie, wenn sie im Rahmen einer kurativen Behandlung des Ösophaguskarzinoms erfolgt und vor Studienbeginn abgeschlossen ist. 		
Erlaubte Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bisphosphonate und RANK-L Inhibitoren zur Prävention oder Reduktion von skelettbezogenen Ereignissen bei Knochenmetastasen (sofern vor der 1. Dosis der Studienmedikation initiiert) ▪ palliative Radiotherapie (gemäß Protokollvorgaben) ▪ supportive Behandlung für die Chemotherapie 		
Nicht erlaubte Begleitbehandlung^b <ul style="list-style-type: none"> ▪ Immunsuppressiva ▪ immunsuppressive Dosis systemischer Kortikosteroide ab 14 Tage vor Beginn der Studienmedikation^c ▪ jede anti-neoplastische Therapie 		
a. Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil b. ausgenommen ist die Behandlung von unerwünschten Nebenwirkungen c. Topische, okuläre, intra-artikuläre, intranasale und inhalative Kortikosteroide (mit minimaler systemischer Absorption) waren erlaubt. Als Steroidersatztherapie war Prednison > 10 mg/Tag erlaubt. Kurzzeitige Behandlung (< als 3 Wochen) mit Kortikosteroiden, prophylaktisch oder zur Behandlung einer nicht autoimmunen Erkrankung waren erlaubt.		
CD137: Cluster of Differentiation 137; CTLA-4: Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein-4; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; PD-1: Programmed Cell Death Protein-1; PD-L1 / L2: Programmed Death-Ligand 1 / 2; RANK-L: Receptor Activator of NF-κB Ligand; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis		

Die Studie CheckMate 648 ist eine noch laufende, offene, 3-armige RCT, in der Nivolumab entweder in Kombination mit 5-Fluorouracil und Cisplatin (nachfolgend Nivolumab + Chemotherapie bezeichnet) oder in Kombination mit Ipilimumab (nachfolgend Nivolumab + Ipilimumab bezeichnet) gegenüber einer 5-Fluorouracil und Cisplatin-Kombinationschemotherapie (nachfolgend Chemotherapie bezeichnet) verglichen wurde. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist ausschließlich der Vergleich des Nivolumab + Chemotherapiearms (Interventionsarm) mit dem Chemotherapiearm (Komparatorarm) relevant.

Eingeschlossen wurden in der Studie CheckMate 648 erwachsene Patientinnen und Patienten, die gemäß den Kriterien der American Joint Committee on Cancer (AJCC, 7. Auflage [9]), ein histologisch bestätigtes Plattenepithelkarzinom oder ein adenosquamoses Karzinom (mit vorwiegender Plattenepithel-Differenzierung) des Ösophagus aufwiesen, das als nicht resezierbar fortgeschritten, rezidivierend oder metastasierend eingestuft wurde. Darüber hinaus durften die Patientinnen und Patienten nicht für kurative Therapieansätze, wie eine definitive Radiochemotherapie und / oder Operation infrage kommen und sollten sich in einem guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) ≤ 1 , befinden. Patientinnen und Patienten mit einem Adenokarzinom, mit einer symptomatischen oder behandlungsbedürftigen Metastasierung im Gehirn oder in den Meningen sowie Patientinnen und Patienten mit einem hohen Blutungs- und Fistelrisiko aufgrund einer offensichtlichen Invasion des Tumors in Organe, die an die Ösophagusläsionen angrenzen, waren von der Studie ausgeschlossen.

Eine Voraussetzung für die Randomisierung war das Vorliegen einer auswertbaren PD-L1-Expressionsklassifizierung ($\geq 1\%$ oder $< 1\%$ oder kein eindeutiges Testergebnis) des Tumors. Diese wurde durch ein Zentrallabor mit dem Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx Assay [7] bestimmt. Der Studieneinschluss erfolgte unabhängig vom PD-L1-Expressionsstatus.

Insgesamt wurden 970 Patientinnen und Patienten in der Studie CheckMate 648 eingeschlossen, die in einem Verhältnis von 1:1:1 entweder zu einer Behandlung mit Nivolumab + Chemotherapie (N = 321), Nivolumab + Ipilimumab (N = 325) oder Chemotherapie (N = 324) randomisiert wurden. Die Stratifizierung erfolgte nach den Merkmalen Tumorzell-PD-L1-Expression ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ [einschließlich kein eindeutiges Testergebnis]), Region (Ostasien [Japan, Korea, Taiwan] vs. restliches Asien [China, Hong Kong, Singapur] vs. Rest der Welt), ECOG-PS (0 vs. 1) und Anzahl an Organen mit Metastasen (≤ 1 vs. ≥ 2).

Die Behandlung mit Nivolumab im Interventionsarm (Nivolumab + Chemotherapie) erfolgte in Zyklen von 4 Wochen und entsprach weitgehend den Vorgaben der Fachinformation [10]. So waren übereinstimmend mit der Zulassung Nivolumab-Dosisanpassungen (Dosisreduktion bzw. -eskalation) nicht erlaubt und Dosisverzögerungen aufgrund von Toxizität möglich. Allerdings sollten Dosisverzögerungen in der Studie CheckMate 648 (u. a. bei Auftreten von unerwünschten Ereignissen [UEs]) für alle Wirkstoffe im Interventionsarm (Nivolumab + Chemotherapie) erfolgen, auch wenn nur für einen Wirkstoff eine Dosisverzögerung erforderlich war. Das heißt, die Behandlung mit der Chemotherapie sollte verzögert werden,

wenn die Kriterien für eine Dosisverzögerung von Nivolumab erfüllt waren, und die Behandlung mit Nivolumab sollte verzögert werden, wenn die Kriterien für eine Dosisverzögerung der Chemotherapie erfüllt waren. Dies weicht insofern von der Fachinformation für Nivolumab ab, als bei der kombinierten Gabe mit einer Chemotherapie bei Aufschiebung eines Wirkstoffes die anderen Wirkstoffe weiterhin verabreicht werden können [10]. Diese Abweichung bleibt für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

Die Behandlung mit der Chemotherapie erfolgte im Interventions- und Komparatorarm ebenfalls in Zyklen von 4 Wochen. Die Dosierung von Cisplatin entsprach den Vorgaben der Fachinformation [11]. Die Dosierung von 5-Fluorouracil wich von der Zulassung [12] ab. In der Studie CheckMate 648 umfasste die 5-Fluorouracil-Dosis 800 mg/m² Körperoberfläche (KOF) an den Tagen 1 bis 5 eines 4-wöchigen Zyklus. Dies entspricht einer Gesamtdosis von 4000 mg/m² KOF pro Zyklus. Gemäß Fachinformation von 5-Fluorouracil soll die Dosis bei einer Kombinationschemotherapie mit Cisplatin 1000 mg/m² KOF an den Tagen 1 bis 5 eines 3- bis 4-wöchigen Zyklus betragen. Dies entspricht einer Gesamtdosis von 5000 mg/m² KOF pro Zyklus. Die S3-Leitlinie beinhaltet keine Empfehlung bezüglich der Dosierung von 5-Fluorouracil [13]. Die Leitlinie der National Comprehensive Cancer Network (NCCN) empfiehlt in Kombination mit Cisplatin eine 5-Fluorouracil-Dosis von 750 bis 1000 mg/m² KOF/Tag an den Tagen 1 bis 4 eines 4-wöchigen Zyklus [14]. Dies entspricht einer maximalen Gesamtdosis von 4000 mg/m² KOF pro Zyklus, allerdings weicht die empfohlene Anzahl der Behandlungstage pro Zyklus vom Vorgehen in der Studie CheckMate 648 ab. Insgesamt hat diese abweichende Dosierung von 5-Fluorouracil keine weiteren Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung. Darüber hinaus entsprach die Behandlung mit der Chemotherapie, auch in Bezug auf Dosisanpassungen und -verzögerung sowie Dosisreduktionen im Wesentlichen den Vorgaben der Fachinformationen [11,12].

Die Behandlung der Studienpopulation erfolgte bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität oder bis zum Abbruch der Studienbehandlung. Darüber hinaus wurde die Behandlung mit Nivolumab im Interventionsarm zulassungskonform auf maximal 24 Monate eingeschränkt. Nivolumab durfte zudem (allein oder in Kombination mit Chemotherapie) nach einer von den Prüffärztinnen und Prüffärzten beurteilten und den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien 1.1 entsprechenden Krankheitsprogression fortgesetzt werden. Voraussetzung hierfür war u. a., dass die Patientinnen und Patienten die Behandlung tolerierten und nach Einschätzung der Prüffärztin bzw. des Prüffarztes ein klinischer Nutzen bestand. Nach Feststellung einer erneuten Progression wurde die Behandlung abgebrochen.

Primäre Endpunkte der Studie CheckMate 648 waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben (PFS). Sekundäre Endpunkte waren Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Relevante Teilpopulation der Studie CheckMate 648

Gemäß der Zulassung ist Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ indiziert.

In der Studie CheckMate 648 wurden Patientinnen und Patienten unabhängig vom PD-L1 Expressionsstatus eingeschlossen. Zum Studieneinschluss musste für die Patientinnen und Patienten allerdings eine auswertbare Tumorzell-PD-L1-Expressionsklassifizierung ($\geq 1\%$ oder $< 1\%$ oder kein eindeutiges Testergebnis) vorliegen.

Entsprechend der Zulassung für Nivolumab betrachtet der pU in Modul 4 S aus der Studie CheckMate 648 ausschließlich die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$. Diese Teilpopulation umfasst 158 Patientinnen und Patienten im für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Interventionsarm (Nivolumab + Chemotherapie) sowie 157 Patientinnen und Patienten im Komparatorarm (Chemotherapie).

Insgesamt bildet die vom pU gebildete Teilpopulation die relevante Population im vorliegenden Anwendungsgebiet adäquat ab und wird als sachgerecht angesehen. Die von pU gebildete Teilpopulation wird demnach für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Datenschnitte

Die Studie CheckMate 648 ist noch laufend. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung liegen 2 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt (18.01.2021, Datenbankschluss 01.03.2021): präspezifizierte finale Analyse des Endpunkts PFS und Interimsanalyse des Endpunkts Gesamtüberleben
- 2. Datenschnitt (23.08.2021, Datenbankschluss 04.10.2021): gemäß Angaben des pU in Modul 4 S wurde dieser Datenschnitt von der europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency [EMA]) zur Unterstützung des Zulassungsverfahrens angefordert

Der pU stellt in Modul 4 S für alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Endpunkte Auswertungen zum 2. Datenschnitt dar und beschreibt, dass es sich um den aktuellsten Datenschnitt handelt, der die bisher längste mögliche Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben bietet. Anhand der Zulassungsunterlagen ist die Anforderung der EMA nach aktualisierten Wirksamkeitsdaten nachvollziehbar [15]. Allerdings ist der vom pU vorgelegte Studienbericht auf den 08.06.2021 datiert und bildet somit den 2. Datenschnitt nicht ab. Einen Studienbericht für den 2. Datenschnitt legt der pU nicht vor.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum 2. Datenschnitt vom 23.08.2021 herangezogen.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

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

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
CheckMate 648	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Widerruf der Einwilligung oder Studienende (je nachdem, was zuerst eintrat)
Morbidität	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis 114 (± 14) Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation ^b (d. h. bis zur 2. Nachbeobachtungsvisite)
gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-E)	bis 114 (± 14) Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation ^c (d. h. bis zur 2. Nachbeobachtungsvisite)
Nebenwirkungen (alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen)	bis 114 (± 14) Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation ^d (d. h. bis zur 2. Nachbeobachtungsvisite)
<p>a. Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil</p> <p>b. Inkonsistente Angaben zur Dauer der Nachbeobachtung innerhalb der Studienunterlagen sowie zwischen den Studienunterlagen und Modul 4 S. Die vom pU in Modul 4 S dargestellte Operationalisierung bezieht sich auf die Erhebungen bis zur 2. Nachbeobachtungsvisite. Aus den Studienunterlagen geht allerdings nicht eindeutig hervor, ob der Endpunkt lediglich bis zur 2. Nachbeobachtungsvisite oder auch während der sich daran anschließenden Nachbeobachtungsphase für das Gesamtüberleben erhoben wurde. So finden sich in den Studienunterlagen zu einzelnen Nachbeobachtungszeitpunkten für das Gesamtüberleben Auswertungen der EQ-5D VAS (z. B. Erhebungen von 3 vs. 2 Patientinnen und Patienten zur 1. Nachbeobachtung für das Gesamtüberleben; Angaben liegen lediglich für den 1. Datenschnitt vom 18.01.2021 vor).</p> <p>c. Der FACT-E-Fragebogen umfasst den FACT-General-Fragebogen und die Ösophaguskarzinom-spezifische Subskala (ECS). Aus den Studienunterlagen geht eindeutig hervor, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach der 2. Nachbeobachtungsvisite nicht mehr mittels des gesamten FACT-E-Fragebogens erhoben wurde, sondern anhand des FACT-G7 (verkürzte Version des FACT-G) und der ECS. Der FACT-G7 ist weder allein noch in Kombination mit der ECS Skala geeignet, die gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden (siehe Abschnitt 2.4.1). Unklar ist, weshalb zu einzelnen Nachbeobachtungen für das Gesamtüberleben sowohl im Interventionsarm als auch im Komparatorarm ausgefüllte Fragebogen für den FACT-E vorliegen (z. B. Erhebungen von 2 vs. 3 Patientinnen und Patienten zur 1. Nachbeobachtung für das Gesamtüberleben; Angaben liegen lediglich für den 1. Datenschnitt vom 18.01.2021 vor).</p> <p>d. Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen legt der pU zudem in Modul 4 S für den 2. Datenschnitt Auswertungen vor, in denen nicht der gesamte geplante Beobachtungszeitraum, sondern gemäß seiner Angaben lediglich alle Ereignisse berücksichtigt werden, die bis zu 100 Tage nach letzter Behandlung mit der Studienmedikation auftraten.</p> <p>ECS: Esophageal Cancer Subscale; FACT-E: Functional Assessment of Cancer Therapy–Esophageal; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy–General; FACT-G7: Functional Assessment of Cancer Therapy–General 7-Item Version; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VAS: visuelle Analogskala</p>	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 114 [\pm 14] Tage) erhoben wurden.

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen legt der pU zudem in Modul 4 S für den 2. Datenschnitt Auswertungen vor, in denen nicht der gesamte geplante Beobachtungszeitraum, sondern gemäß seiner Angaben lediglich alle Ereignisse berücksichtigt werden, die bis zu 100 Tage nach letzter Behandlung mit der Studienmedikation auftraten. Daten über den gesamten Studienzeitraum bzw. über die Zeit bis zum Versterben fehlen. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. über die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Für den Morbiditätsendpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels der EQ-5D VAS) ist aufgrund inkonsistenter Angaben innerhalb der Studienunterlagen und zwischen den Studienunterlagen und Modul 4 S unklar, ob der Endpunkt bis zur 2. Nachbeobachtungsvisite (bis zu 114 [\pm 14] Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation) oder bis zum Tod (Nachbeobachtung für das Gesamtüberleben) erhoben wurde. Da jedoch in den Studienunterlagen nur für sehr wenige Patientinnen und Patienten Erhebungen zu den Nachbeobachtungszeitpunkten für das Gesamtüberleben vorliegen, ist davon auszugehen, dass diese Erhebungen nur bis zur 2. Nachbeobachtungsvisite vorgesehen waren und keine weitere systematische Erhebung erfolgt ist. Die vom pU in Modul 4 S u. a. dargestellten Responderanalysen für den Endpunkt Gesundheitszustand beziehen sich ebenfalls ausschließlich auf den Zeitraum bis zur 2. Nachbeobachtungsvisite. Somit liegen für den Endpunkt Gesundheitszustand ebenfalls nur Daten für einen verkürzten Beobachtungszeitraum vor.

Charakterisierung der relevanten Teilpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a, Studie CheckMate 648 (relevante Teilpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Nivolumab + Chemotherapie ^a N ^b = 158	Chemotherapie ^a N ^b = 157
CheckMate 648		
Alter [Jahre], MW (SD)	63 (9)	63 (9)
Geschlecht [w / m], %	21/ 79	17/ 83
Abstammung, n (%)		
kaukasisch	38 (24,1)	38 (24,2)
asiatisch ^e	116 (73,4) ^d	113 (72,0) ^d
andere	4 (2,5) ^d	6 (3,8) ^d
ECOG-PS, n (%)		
0	71 (44,9)	70 (44,6)
1	87 (55,1)	85 (54,1)
nicht berichtet	0 (0)	2 (1,3)
Histologie bei Erstdiagnose, n (%)		
Plattenepithelkarzinom	156 (98,7)	155 (98,7)
Adenosquamöses Karzinom ^e	2 (1,3)	2 (1,3)
Krankheitsstatus, n (%)		
rezidiert - lokoregionär	13 (8,2)	14 (8,9)
rezidiert - Fernmetastase	40 (25,3)	27 (17,2)
<i>de novo</i> metastasiert	86 (54,4)	89 (56,7)
nicht resezierbar fortgeschritten	19 (12,0)	27 (17,2)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung, n (%)		
< 1 Jahr	116 (73,4)	126 (80,3)
1 Jahr bis < 3 Jahre	32 (20,3)	22 (14,0)
3 Jahre bis < 5 Jahre	9 (5,7)	4 (2,5)
≥ 5 Jahre	1 (0,6)	5 (3,2)
vorherige Operation ^f , n (%)		
ja	48 (30,4)	38 (24,2)
nein	110 (69,6)	119 (75,8)
vorherige Radiotherapie, n (%)		
ja	30 (19,0)	28 (17,8)
nein	128 (81,0)	129 (82,2)
Tumorzell-PD-L1-Expression, n (%)		
< 10 %	56 (35,4)	60 (38,2)
≥ 10 %	102 (64,6)	97 (61,8)
Therapieabbruch (2. Datenschnitt), n (%) ^g	152 (96,2) ^d	145 (92,4) ^d
Studienabbruch (2. Datenschnitt), n (%)	k. A. ^h	k. A. ^h

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a, Studie CheckMate 648 (relevante Teilpopulation) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Nivolumab + Chemotherapie ^a N ^b = 158	Chemotherapie ^a N ^b = 157
a. Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil b. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant c. beinhaltet „Asiatisch-Indisch“, „Chinesisch“, „Japanisch“ und „Asiatisch (Andere)“ d. eigene Berechnung e. mit vorwiegender Plattenepithel-Differenzierung f. ausgenommen Biopsie g. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Krankheitsprogression: 90 vs. 97, Toxizität der Studienmedikation: 20 vs. 14, UE ohne Zusammenhang zur Studienmedikation: 13 vs. 5, Wunsch des Patienten oder der Patientin: 10 vs. 11 der Patientinnen und Patienten. h. Gemäß Angaben im Studienbericht zum 1. Datenschnitt brachen im Nivolumab + Chemotherapiearm 107 (67,7%) vs. 126 (80,3%) der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm die Studie vorzeitig ab. Häufige Gründe für den Studienabbruch waren: Tod: 95 vs. 112 sowie Rückzug der Einverständniserklärung: 11 vs. 14 ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Death – Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich		

Die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der eingeschlossenen relevanten Teilpopulation sind zwischen den beiden Behandlungsarmen ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 63 Jahre alt, mehrheitlich männlich (79 % vs. 83 %) sowie asiatischer Abstammung (73,4 % vs. 72 %). Etwas mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten wies einen ECOG-PS von 1 auf. Fast die gesamte relevante Teilpopulation hatte ein Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und nur vereinzelte Patientinnen und Patienten wiesen ein adenosquamöses Karzinom mit vorwiegender Plattenepithel-Differenzierung auf. Dabei war der Krankheitsstatus mehrheitlich metastasiert (*de novo* metastasiert: 54,4 % vs. 56,7 %; rezidiert – Fernmetastasen: 25,3 % vs. 17,2 %). Darüber hinaus lag bei 63,2 % der relevanten Teilpopulation eine Tumorzell-PD-L1 Expression $\geq 10\%$ vor.

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere / mediane Beobachtungsdauer für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a (relevante Teilpopulation)

Studie	Nivolumab + Chemotherapie ^a	Chemotherapie ^a
Dauer Studienphase	N = 158	N = 145
Endpunktkategorie		
CheckMate 648 (2. Datenschnitt)		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	5,95 [0,1; 30,6]	2,96 [0,0; 17,2]
Mittelwert (SD)	7,85 (k. A.)	3,64 (k. A.)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^b		
Median [Min; Max]	14,75 [0,6; 39,8]	8,57 [0,0; 43,1]
Mittelwert (SD)	16,11 (k. A.)	11,18 (k. A.)
Morbidität (Gesundheitszustand – EQ-5D VAS)	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität – (FACT-E)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
a. Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil		
b. Zeit von der Randomisierung bis zum letzten Kontakt bzw. bis zum Tod der Patientinnen und Patienten.		
FACT-E: Functional Assessment of Cancer Therapy–Esophageal; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala		

In der Studie CheckMate 648 war die mediane Behandlungsdauer der relevanten Teilpopulation im Interventionsarm mit ca. 6 Monaten doppelt so lang wie im Komparatorarm (ca. 3 Monate). Unterschiede ergeben sich bei der Beobachtungszeit für das Gesamtüberleben, bei dem die vom pU angegebene mediane Beobachtungszeit 14,8 vs. 8,6 Monate beträgt. Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen keine Angaben zur Beobachtungsdauer der relevanten Teilpopulation vor.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand ist aufgrund inkonsistenter Angaben innerhalb der Studienunterlagen (siehe Tabelle 8) unklar, ob dieser bis zur 2. Nachbeobachtungsvisite oder bis zum Tod beobachtet werden sollte. Da für diesen Endpunkt insgesamt sehr wenige Erhebungen während des Nachbeobachtungszeitraums für das Gesamtüberleben vorliegen, ist davon auszugehen, dass Erhebungen nur bis zur 2. Nachbeobachtungsvisite vorgesehen waren. Zudem umfasst die in Modul 4 S vorliegende Responderanalyse ausschließlich Erhebungen bis zur 2. Nachbeobachtungsvisite.

Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen ist die Beobachtungsdauer an das Behandlungsende gekoppelt. Es ergeben sich somit für diese Endpunkte Beobachtungszeiten bis maximal 128 Tage (114 [± 14] Tage) nach der Behandlung. Basierend auf den Angaben zur Behandlungsdauer plus 128 Tage ergibt sich eine geschätzte mediane Beobachtungsdauer von ca. 10,2 Monaten im Interventionsarm bzw. ca. 7,2 Monaten im Vergleichsarm. Somit sind die Beobachtungszeiten für diese

Endpunkte im Vergleich zum Gesamtüberleben (ca. 14,8 Monate vs. 8,6 Monate) verkürzt. Für die Nebenwirkungen ist dabei zu berücksichtigen, dass die in Modul 4 S vorliegende Analyse der Nebenwirkungen ausschließlich Erhebungen bis 100 Tage nach Ende der Behandlung umfasst.

Zudem ergeben sich jeweils entsprechend der zwischen den beiden Studienarmen bestehenden Unterschiede in den Behandlungsdauern somit auch Unterschiede in der Beobachtungsdauer der Endpunkte zwischen den Studienarmen. Diese Datensituation hat Auswirkungen auf die Interpretierbarkeit der verkürzt beobachteten Endpunkte (siehe Abschnitt 2.4.1).

Angaben zu Folgetherapien

Tabelle 11 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zu Folgetherapien^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie^b vs. Chemotherapie^b (relevante Teilpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Nivolumab + Chemotherapie ^b	Chemotherapie ^b
	N = 158	N = 157
CheckMate 648		
nachfolgende Bestrahlung	36 (22,8)	52 (33,1)
kurativ	5 (3,2)	3 (1,9)
palliativ	33 (20,9)	49 (31,2)
nachfolgender chirurgischer Eingriff	5 (3,2)	2 (1,3)
kurativ	2 (1,3)	0 (0)
palliativ	3 (1,9)	2 (1,3)
nachfolgende systemische Therapie	84 (53,2)	89 (56,7)
Anti PD-L1 Immuntherapien	14 (8,9)	24 (15,3)
Nivolumab	12 (7,6)	17 (10,8)
Camrelizumab	1 (0,6)	2 (1,3)
Pembrolizumab	0 (0)	2 (1,3)
Sintilimab	1 (0,6)	1 (0,6)
Sugemalimab	0 (0)	1 (0,6)
Tislelizumab	0 (0)	1 (0,6)
andere systemische Therapien	81 (51,3)	83 (52,9)
Fluorouracil	25 (15,8)	34 (21,7)
Cisplatin	21 (13,3)	22 (14,0)
Paclitaxel	45 (28,5)	38 (24,2)
Docetaxel	24 (15,2)	20 (12,7)
Oxaliplatin	8 (5,1)	5 (3,2)
Carboplatin	7 (4,4)	6 (3,8)
Gimeracil/ Oteracil-Kalium/ Tegafur	9 (5,7)	4 (2,5)
Nedaplatin	13 (8,2)	9 (5,7)
Capecitabin	2 (1,3)	0 (0)
Irinotecan	2 (1,3)	5 (3,2)
Gimeracil	2 (1,3)	2 (1,3)
Oteracil-Kalium	2 (1,3)	2 (1,3)
Tegafur	4 (2,5)	3 (1,9)
Apatinib Mesylat	4 (2,5)	0 (0)
Astragalus Mongholicus Wurzel / Oxymatrin / Panax Ginseng Trockenextrakt	1 (0,6)	0 (0)
Bevacizumab	0 (0)	1 (0,6)
Cetuximab	1 (0,6)	0 (0)
Gemcitabin	0 (0)	1 (0,6)
Gemcitabin Hydrochlorid	4 (2,5)	1 (0,6)
Gimeracil / Oteracil	1 (0,6)	0 (0,0)

Tabelle 11: Angaben zu Folgetherapien^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie^b vs. Chemotherapie^b (relevante Teilpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Nivolumab + Chemotherapie ^b	Chemotherapie ^b
	N = 158	N = 157
Lobaplatin	1 (0,6)	1 (0,6)
Methotrexat	0 (0)	1 (0,6)
Paclitaxel, Albumingebunden	2 (1,3)	1 (0,6)
Tegafur / Uracil	0 (0)	1 (0,6)
Humanalbumin / Paclitaxel	2 (1,3)	2 (1,3)
Pflanzliche Therapien und Nosoden	1 (0,6)	1 (0,6)
Brucea Javanica Öl / Glycerol / Lecithin	0 (0)	2 (1,3)
Catequentinib	0 (0)	1 (0,6)
Catequentinib Hydrochlorid	3 (1,9)	0 (0)
Cinobufagin	1 (0,6)	0 (0)
Etoposid	0 (0)	1 (0,6)
Folsäure	1 (0,6)	0 (0)
Folinsäure	1 (0,6)	0 (0)
experimentelle antineoplastische Therapien	1 (0,6)	3 (1,9)
Irinotecan Hydrochlorid	1 (0,6)	1 (0,6)
Irinotecan Monohydrochlorid Trihydrat	1 (0,6)	0 (0)
Lentinan	1 (0,6)	1 (0,6)
Levofolinsäure	1 (0,6)	0 (0)
Marsdenia Tenacissima Stamm	0 (0)	1 (0,6)
Mitomycin	0 (0)	1 (0,6)
PT 112	1 (0,6)	0 (0)
Rivoceranib	2 (1,3)	0 (0)
Vinorelbin	0 (0)	2 (1,3)

a. Patientinnen und Patienten können mehr als eine Art der Folgetherapie erhalten haben.
b. Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;
PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Einschränkungen zur Art der Folgetherapien liegen in den Studienunterlagen nicht vor. Ein geplanter Wechsel der Patientinnen und Patienten vom Komparatorarm in den Interventionsarm ist für die Studie CheckMate 648 nicht beschrieben.

Nach Abbruch der Studienmedikation erhielten in der relevanten Teilpopulation die Patientinnen und Patienten mehrheitlich eine systemische Folgetherapie (53,2 % vs. 56,7 %). Diese umfasste in beiden Studienarmen größtenteils eine Chemotherapie, z. B. mit den Taxanen Paclitaxel (28,5 % vs. 24,2 %) und Docetaxel (15,2 % vs. 12,7 %). Darüber hinaus erhielten

7,6 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 10,8 % der Patientinnen und Patienten im Komparatorarm Nivolumab als Folgetherapie. Diese Folgetherapien stellen gemäß Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) relevante Optionen in der Zweitlinientherapie des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus dar [16].

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
CheckMate 648	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
a. Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil							
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie CheckMate 648 als niedrig eingestuft.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.4 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse der relevanten Teilpopulation der Studie CheckMate 648 auf den deutschen Versorgungskontext gegeben. Der pU begründet diese Einschätzung mit der Vergleichbarkeit des Erkrankungsalters und der Geschlechterverteilung. Der pU beschreibt, dass das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland bei 68 Jahren läge und Männer 3-mal häufiger an einem Ösophaguskarzinom erkrankten. Zudem verweist der pU auf die Abstammung der Patientinnen und Patienten (73 % asiatisch, 24 % kaukasisch) und beschreibt, dass aufgrund der biologischen Eigenschaften des Tumors ein vergleichbares Ansprechen zwischen asiatischen und kaukasischen Patientinnen und Patienten zu erwarten ist.

Darüber hinaus bezieht sich der pU in seiner Begründung auf die krankheitsspezifischen Patientencharakteristika, wie z. B. der hohe Anteil an Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation mit einem aktuellen oder früheren Alkohol- und / oder Tabakkonsum sowie

einem Befall der Lymphknoten. Abschließend verweist der pU darauf, dass die im Komparatorarm (Chemotherapiearm) eingesetzte Therapie die häufigste Therapie im deutschen Versorgungskontext abbildet.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Gesundheitszustand erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen anhand des Gesamtscores des Functional Assessment of Cancer Therapy – Esophageal (FACT-E)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs operationalisiert als Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events(CTCAE)-Grad ≥ 3
 - Abbruch wegen UEs
 - immunvermittelte SUEs
 - immunvermittelte schwere UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 S) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a

Studie	Endpunkte									
	Gesamtüberleben	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-E)	SUE _s ^b	Schwere UE _s ^{b,c}	Abbruch wegen UE _s ^b	Immunvermittelte SUE _s ^d	Immunvermittelte schwere UE _s ^{e,d}	Erbrechen (PT, schwere UE _s ^e)	Pneumonie (PT, schwere UE _s ^e)
CheckMate 648	ja	nein ^e	nein ^e	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a. Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil
b. Progressionsereignisse der Grunderkrankung sind nicht enthalten (mehrere PT der SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen [einschl. Zysten und Polypen]“ gemäß Liste des pU)
c. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .
d. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen MedDRA PT-Sammlung („select UE“).
e. keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe nachfolgenden Fließtext

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-E: Functional Assessment of Cancer Therapy – Esophageal; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Anmerkungen zu den Endpunkten Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels FACT-E)

Relevante Operationalisierung für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie CheckMate 648 mittels des FACT-E Fragebogens erhoben. Der FACT-E Fragebogen umfasst den FACT-General (FACT-G) und die Ösophaguskarzinom-spezifische Subskala (ECS). In der Studie CheckMate 648 wurde der FACT-E Fragebogen bis zur 2. Nachbeobachtungsvisite erhoben (entspricht 114 [± 14] Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation). Danach wurde nur noch der FACT-G7 (eine verkürzte Version des FACT-G) und die ECS, aber nicht mehr der vollständige FACT-E Fragebogen erhoben. Die Instrumente FACT-G7 und ECS sind jedoch nicht geeignet das komplexe Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abzubilden. Es können daher für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ausschließlich die Daten zum FACT-E Gesamtscore betrachtet werden.

Analysen für die Endpunkte Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht verwertbar

Der pU legt in Modul 4 S für die Endpunkte Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels FACT-E) u. a. Responderanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung vor. Eine dauerhafte Verschlechterung ist dabei definiert als klinisch relevante Verschlechterung ohne nachfolgende Verbesserung auf einen Wert, der keine klinisch relevante Verschlechterung mehr darstellt. Als Responsekriterium legt der pU u. a. 15 Punkte für den EQ-5D VAS und 27 Punkte für den FACT-E an, was 15 % der Skalenspannweite des jeweiligen Instruments und somit den Allgemeinen Methoden des Instituts [17] entspricht.

Die Responderanalysen zur dauerhaften Verschlechterung liefern für beide Endpunkte keine verwertbaren Daten. Das wird nachfolgend erläutert.

So ist die Beobachtungsdauer für beide Endpunkte verkürzt. Für den Endpunkt Gesundheitszustand ist aufgrund inkonsistenter Angaben zur geplanten Dauer der Nachbeobachtung zwar unklar, ob dieser Endpunkt nur bis zur 2. Nachbeobachtungsvisite (und nicht bis zum Tod) beobachtet werden sollte (siehe Abschnitt 2.3.2), die vom pU in Modul 4 S vorgelegten Responderanalysen beziehen sich jedoch ausschließlich auf Auswertungen bis zur 2. Nachbeobachtungsvisite (114 ± 14 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation). Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels des FACT-E Fragebogens wurde ebenfalls lediglich bis einschließlich $114 (\pm 14)$ Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erfasst.

Für beide Endpunkte liegen keine Angaben zur tatsächlich in der Studie vorliegenden Beobachtungsdauer der relevanten Teilpopulation vor. Die geschätzte mediane Beobachtungsdauer zeigt, dass die Beobachtungsdauer für diese Endpunkte im Vergleich zu der des Gesamtüberlebens verkürzt ist. So lagen die medianen Beobachtungszeiten für das Gesamtüberleben bei der relevanten Teilpopulation bei ca. 14,8 Monaten (Interventionsarm) bzw. ca. 8,6 Monaten (Vergleichsarm) (siehe Tabelle 10). Die anhand der Angaben zur Behandlungsdauer zuzüglich $114 (\pm 14)$ Tage abgeschätzten medianen Beobachtungszeiten für die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität betragen hingegen ca. 10,2 Monate (Interventionsarm) bzw. ca. 7,2 Monate (Vergleichsarm). Beide Endpunkte decken in diesem Fall somit nur einen Teil der insgesamt möglichen Beobachtungszeit ab. Es ist daher nicht sachgerecht, in dieser Situation von einer „dauerhaften Verschlechterung“ zu sprechen. Vielmehr handelt es sich hierbei um eine über den verkürzten Beobachtungszeitraum bestätigte Verschlechterung.

Zum anderen ergibt sich aus den Unterschieden in der Behandlungsdauer und damit auch in den Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen, dass eine dauerhafte Verschlechterung im länger beobachteten Interventionsarm (Nivolumab + Chemotherapie) potenziell schwerer zu erreichen ist. Somit sind die Responderanalysen zu den Endpunkten Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität ohne weitere Informationen

nicht interpretierbar. In der vorliegenden Situation sind Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung notwendig. Diese liegen in Modul 4 S nicht vor.

Insgesamt können die vorliegenden Responderanalysen zur „dauerhaften Verschlechterung“ nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden.

Auswertungen zur mittleren Änderung für die Endpunkte Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht verwertbar

Der pU legt ergänzend in Modul 4 S für die Endpunkte Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität Auswertungen zur mittleren Änderung während der Behandlung, berechnet auf Basis eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (Mixed Model for Repeated Measures [MMRM]) dar. Im Rahmen dieser Operationalisierung werden ausschließlich die Beobachtungszeitpunkte berücksichtigt, zu denen Patientinnen und Patienten mit der Studienmedikation behandelt wurden. Daten, die während der Nachbeobachtung erhoben wurden, sind in der vorliegenden Auswertung nicht berücksichtigt. Darüber hinaus gehen in die MMRM-Auswertung nur die Beobachtungen ein, bei denen sich ≥ 10 Patientinnen und Patienten unter Behandlung befinden, sodass insgesamt nur Erhebungen bis Woche 37 in den vorliegenden MMRM Auswertungen berücksichtigt werden. Für die Interpretation ist es notwendig, dass der gesamte Beobachtungszeitraum in die Auswertungen eingeht. Werte nach Behandlungsende müssen in den Auswertungen zur Nutzenbewertung berücksichtigt werden und müssen bei vorzeitigem Behandlungsende dafür in nachvollziehbarer Weise den entsprechenden Zeitpunkten ab Randomisierung (d. h. den zeitlich korrespondierenden Visiten) zugeordnet werden. Aufgrund der beschriebenen Mängel sind die vorliegenden MMRM-Analysen ebenfalls nicht zur Nutzenbewertung geeignet und werden dementsprechend nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

Anmerkungen zu Endpunkten zu den Nebenwirkungen

Immunvermittelte UEs: Der pU legt in Modul 4 S, Anhang 4 G Analysen zu prädefinierten spezifischen immunvermittelten UEs („imUE“), spezifischen UEs („select UE“) sowie UEs von besonderem Interesse („OESI“) vor. Darüber hinaus liegen für diese Endpunkte jeweils Auswertungen zu schwerwiegenden Ereignissen und schweren Ereignissen (operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3) vor. Im Dossier gibt der pU an, dass es sich bei den von ihm als imUEs bezeichneten UEs von besonderem Interesse, mit Ausnahme der endokrinen imUEs, um Ereignisse handelt, die eine immunmodulatorische Therapie erforderten. Diese Operationalisierung ist nicht geeignet die immunvermittelten UEs vollumfänglich abzubilden. Bei dem vom pU als „select UEs“ bezeichneten Endpunkt der UEs von besonderem Interesse handelt es sich hingegen um eine Auswahl an Systemorganklassen (SOCs) und bevorzugten Begriffen (PTs), die zu den typischen immunvermittelten UEs gehören, und bei denen die Behandlung der UEs mit einer Immunsuppression (z. B. mit Kortikosteroiden) erforderlich sein konnte, aber nicht musste. Zusätzlich legt der pU die Liste mit PTs vor, die als Ereignisse in die Auswertung der „select UEs“ eingegangen sind. Diese Operationalisierung wird als hinreichende Annäherung für die immunvermittelten UEs angesehen. Es werden dabei sowohl

die SUEs als auch die schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) betrachtet. Eine Auflistung der in der Studie CheckMate 648 aufgetretenen Kategorien immunvermittelter UEs, immunvermittelter SUEs und schwerer immunvermittelter UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) findet sich zur Information ergänzend in Anhang D der vorliegenden Nutzenbewertung.

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a

Studie	Studienebene	Endpunkte									
		Gesamtüberleben	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-E)	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte SUEs ^c	Immunvermittelte schwere UEs ^{b,c}	Erbrechen (PT, schwere UEs ^b)	Pneumonie (PT, schwere UEs ^b)
CheckMate 648	N	N	– ^d	– ^d	H ^e	H ^e	H ^f	H ^e	H ^e	H ^e	H ^e

a. Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil
b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .
c. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen MedDRA PT-Sammlung („select UE“).
d. keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1
e. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen
f. fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-E: Functional Assessment of Cancer Therapy – Esophageal; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer;
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse aller patientenrelevanten Endpunkte, ausgenommen Gesamtüberleben, als hoch eingestuft.

Für die Endpunkte Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1), sodass die Einschätzung des Verzerrungspotenzials entfällt.

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs, immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs, Erbrechen und Pneumonie wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse als hoch

eingestuft. Für diese Endpunkte liegen unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor (maßgeblich gesteuert durch die unterschiedlich langen Behandlungs- bzw. Beobachtungsdauern und der verkürzten Nachbeobachtung, siehe Abschnitt 2.3.2). Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch als hoch eingestuft.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Nivolumab + Chemotherapie gegenüber Chemotherapie bei der Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen sind in Anhang B dargestellt (für die spezifischen UEs Erbrechen und Pneumonie [jeweils schwere UEs] liegen keine Kaplan-Meier-Kurven in Modul 4 S, Anhang 4 G vor). Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs sind in Anhang C dargestellt. Eine Auflistung der aufgetretenen Kategorien immunvermittelter UEs, immunvermittelter SUEs und immunvermittelter schwerer UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ist ergänzend in Anhang D dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a (relevante Teilpopulation) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + Chemotherapie ^a		Chemotherapie ^a		Nivolumab + Chemotherapie ^a vs. Chemotherapie ^a HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
CheckMate 648					
Mortalität					
Gesamtüberleben	158	15,05 [11,9; 18,6] 118 (74,7)	157	9,07 [7,7; 10,0] 130 (82,8)	0,59 [0,46; 0,76]; < 0,001
Morbidität					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten ^c				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
FACT-E	keine verwertbaren Daten ^c				
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt) ^d	155	0,10 [0,07; 0,1] 155 (100)	145	0,10 [0,07; 0,1] 144 (99,3)	-
SUEs ^d	155	6,05 [4,3; 8,0] 98 (63,2)	145	6,41 [4,4; 8,2] 77 (53,1)	0,94 [0,69; 1,27]; 0,678
schwere UEs ^{d, e}	155	2,79 [1,9; 3,7] 122 (78,7)	145	2,99 [2,0; 3,8] 108 (74,5)	0,92 [0,71; 1,20]; 0,534
Abbruch wegen UEs ^{d, f}	155	9,43 [7,1; 15,2] 71 (45,8)	145	14,23 [10,1; n. b.] 31 (21,4)	1,74 [1,13; 2,67]; 0,011
immunvermittelte UEs ^g (ergänzend dargestellt)	155	1,41 [1,1; 2,3] 121 (78,1)	145	5,55 [3,7; 6,4] 79 (54,5)	-
immunvermittelte SUEs ^g	155	n. e. 20 (12,9)	145	n. e. 7 (4,8)	2,11 [0,88; 5,07]; 0,088
immunvermittelte schwere UEs ^{e, g}	155	n. e. 28 (18,1)	145	n. e. 11 (7,6)	1,92 [0,94; 3,90]; 0,067
Erbrechen (PT, schwere UEs ^e)	155	n. e. 2 (1,3)	145	n. e. 8 (5,5)	0,2 [0,04; 0,95]; 0,025
Pneumonie (PT, schwere UEs ^e)	155	n. e. 7 (4,5)	145	n. e. 11 (7,6)	0,38 [0,14; 1,03]; 0,048 ^h

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a (relevante Teilpopulation) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + Chemotherapie ^a		Chemotherapie ^a		Nivolumab + Chemotherapie ^a vs. Chemotherapie ^a HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a. Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil b. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach ECOG-PS (0, 1) und Anzahl der Organe mit Metastasen (≤ 1, ≥ 2) gemäß IRT c. zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1 d. Progressionsereignisse der Grunderkrankung sind nicht enthalten (mehrere PT der SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen [einschl. Zysten und Polypen]“ gemäß Liste des pU) e. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 f. Abbruch mindestens 1 Komponente g. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen MedDRA PT-Sammlung („select UE“) h. Diskrepanz zwischen p-Wert und KI aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal Hinweise und für alle anderen Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nivolumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie.

Morbidität

Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit der VAS des EQ-5D, liegen keine verwertbaren Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

FACT-E

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des Gesamtscores des FACT-E, liegen keine verwertbaren Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und schwere UEs

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nivolumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nivolumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie.

Spezifische UEs

Immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs

Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Erbrechen (schwere UEs) und Pneumonie (schwere UEs)

Für die Endpunkte Erbrechen (schwere UEs) und Pneumonie (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre und < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Krankheitsstatus bei aktueller Diagnose (rezidiert – lokoregionär vs. rezidiert – Fernmetastase vs. *de novo* metastasiert vs. nicht resezierbar fortgeschritten)

Die im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung ausgewählten Subgruppenmerkmale waren a priori definiert, allerdings nur für die Endpunkte Gesamtüberleben und PFS sowie teilweise für Endpunkte zu den Nebenwirkungen.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

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

Aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen zeigen sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [17].

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

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zu Nebenwirkungen

Für den nachfolgenden Endpunkt zu Nebenwirkungen geht aus dem Dossier nicht hervor, ob dieser schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer ist. Für diesen Endpunkt wird die Einordnung begründet.

Der Endpunkt Abbruch wegen UEs wird der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet. Aus den Angaben in Modul 4 S, Anhang 4 G geht hervor, dass bei weniger als 50 % der UEs, die zum Abbruch der Therapie führten, ein Ereignis entsprechend einem CTCAE-Grad ≥ 3 vorlag. Der pU legt keine Einschätzung hinsichtlich des Schweregrads dieses Endpunkts vor.

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a (relevante Teilpopulation) (mehreseitige Tabelle)

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + Chemotherapie ^a vs. Chemotherapie ^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Gesamte Beobachtungsdauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	15,05 vs. 9,07 Monate HR: 0,59 [0,46; 0,76] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität KI ₀ < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Verkürzte Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
FACT-E	keine verwertbaren Daten ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	6,05 vs. 6,41 Monate HR: 0,94 [0,69; 1,27] p = 0,678	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	2,79 vs. 2,99 Monate HR: 0,92 [0,71; 1,20] p = 0,534	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	9,43 vs. 14,23 Monate HR: 1,74 [1,13; 2,67] HR: 0,57 [0,37; 0,88] ^e p = 0,011 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI ₀ < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: gering
immunvermittelte SUEs	n. e. vs. n. e. Monate HR: 2,11 [0,88; 5,07] p = 0,088	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte schwere UEs	n. e. vs. n. e. Monate HR: 1,92 [0,94; 3,90] p = 0,067	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erbrechen (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,2 [0,04; 0,95] p = 0,025 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Pneumonie (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,38 [0,14; 1,03] p = 0,048 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden ^f , Ausmaß: gering ^g

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a (relevante Teilpopulation) (mehrsseitige Tabelle)

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + Chemotherapie ^a vs. Chemotherapie ^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
<p>a. Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil b. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt c. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) d. zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1 e. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens f. Für die Ableitung des Zusatznutzens ist das Ergebnis des statistischen Tests maßgeblich g. Diskrepanz zwischen KI und p-Wert; das Ausmaß wird als gering eingestuft</p> <p>FACT-E: Functional Assessment of Cancer Therapy – Esophageal; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

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

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab + Chemotherapie^a im Vergleich zu Chemotherapie^a (relevante Teilpopulation)

Positive Effekte	Negative Effekte
Gesamte Beobachtungsdauer	
Mortalität ▪ Gesamtüberleben: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich	–
Verkürzte Beobachtungsdauer	
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ Erbrechen, Pneumonie (jeweils schwere UEs): jeweils Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering	–
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
Es liegen keine verwertbaren Daten zu Endpunkten der Kategorie Morbidität (Gesundheitszustand [EQ-5D VAS]) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-E) vor.	
a. Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil FACT-E: Functional Assessment of Cancer Therapy – Esophageal; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte für Nivolumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie.

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen sowie für die spezifischen UEs Erbrechen und Pneumonie jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden jeweils mit geringem Ausmaß. Demgegenüber zeigt sich auf der Seite der negativen Effekte für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von geringem Ausmaß, der den positiven Effekt beim Gesamtüberleben jedoch nicht infrage stellt.

Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor, die in der Gesamtabwägung zum Zusatznutzen berücksichtigt werden können, sodass insgesamt das Ausmaß als nicht quantifizierbar eingestuft wird.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Nivolumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Chemotherapie.

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem nicht resezierbaren ^b fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$; Erstlinienbehandlung; Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie	Cisplatin ^c in Kombination mit 5-Fluorouracil	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ^d
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß den Einschlusskriterien der Studie CheckMate 648 geht der G-BA für das Anwendungsgebiet davon aus, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt.</p> <p>c. Der G-BA geht davon aus, dass für die Patientinnen und Patienten eine cisplatinhaltige Chemotherapie geeignet ist.</p> <p>d. In die Studie CheckMate 648 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen beansprucht.

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

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Karzinome des Ösophagus nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Nivolumab. Demnach ist Nivolumab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen indiziert [10].

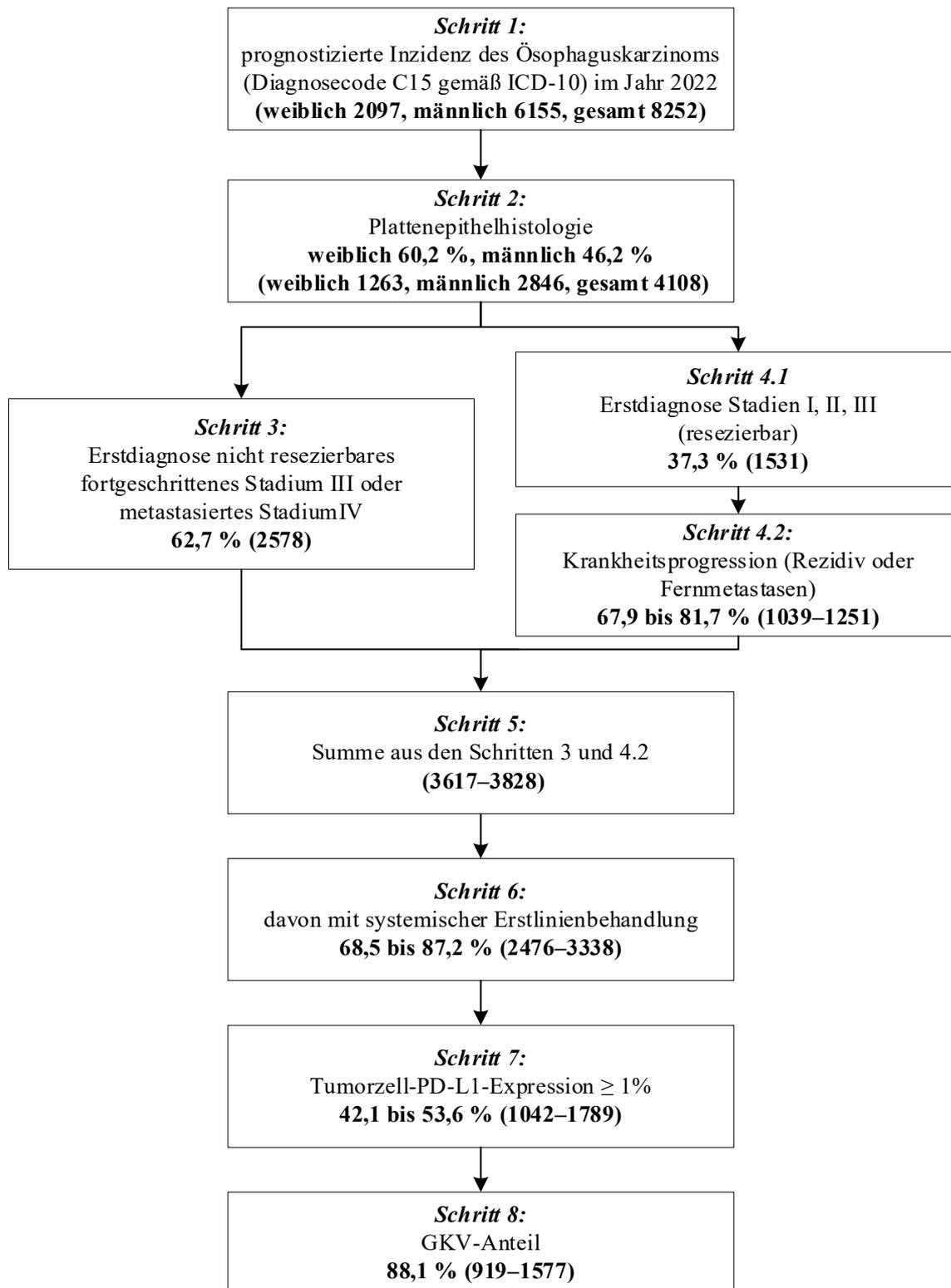
In der vorliegenden Bewertung wird auf Basis von Angaben des G-BA davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU stellt das nicht resezierbare fortgeschrittene, rezidierte oder metastasierte Plattenepithelkarzinom des Ösophagus eine Erkrankung mit sehr schlechter Prognose und geringen Überlebensraten dar. Aus diesem Grund bestehe für die Patientinnen und Patienten ein hoher Bedarf an Therapieoptionen, welche die Lebenszeit verlängern und die Lebensqualität erhalten oder verbessern können.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; PD-L1: Programmed Death Ligand-1

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Schritt 1: prognostizierte Inzidenz des Ösophaguskarzinoms im Jahr 2022

Zunächst prognostiziert der pU die Inzidenz des Ösophaguskarzinoms in Deutschland im Jahr 2022. Dazu zieht er die altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Inzidenzraten des Ösophaguskarzinoms (Diagnosecode C15 gemäß der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [ICD-10]) für die Jahre 1999 bis 2018 der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) heran [18]. Der pU gibt an, dass er für eine Prognose für die folgenden Jahre der methodischen Vorgehensweise des RKI und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) folgt [19,20]. Die geschätzten Inzidenzraten für das Jahr 2022 habe er anschließend mit den prognostizierten jährlichen geschlechts- und altersgruppenspezifischen Bevölkerungszahlen auf Basis der 14. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante 2: G2-L2-W2) multipliziert. Dadurch prognostiziert der pU für das Jahr 2022 eine Inzidenz von 2097 Patientinnen und 6155 Patienten. Insgesamt ergibt sich eine Anzahl von 8252 neu an einem Ösophaguskarzinom erkrankten Patientinnen und Patienten.

Schritt 2: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom

Den Daten des ZfKD (Datenjahre 2015 bis 2016) entnimmt der pU Angaben zur Verteilung des histologischen Typs bei Ösophaguskarzinomen [21]. Für das Plattenepithelkarzinom geht er von einem Anteil in Höhe von 60,2 % bei Frauen und von 46,2 % bei Männern aus. Diese prozentualen Angaben beziehen sich auf alle neu diagnostizierten Karzinome unter Ausschluss der Klassifikation „unspezifisch / ohne nähere Angaben“. Anschließend multipliziert der pU den jeweiligen Anteilswert mit der zugehörigen Anzahl an Patientinnen bzw. Patienten aus Schritt 1 und ermittelt so eine Anzahl von 4108 Patientinnen und Patienten (1263 Frauen und 2846 Männer) mit einem Plattenepithelkarzinom.

Schritt 3: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Karzinom im nicht resezierbaren fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium bei Erstdiagnose

Der pU zieht eine Auswertung der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. heran, aus der sich die Verteilung der Stadien I bis IV bei Erstdiagnose von 8004 Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus ermitteln lässt, deren Daten im Rahmen einer Überlebenszeitanalyse Berücksichtigung fanden [22]. Daraus leitet der pU einen Anteil von 39,3 % für das Stadium III und 35,6 % für das Stadium IV ab [22].

Für die Anteilsermittlung des nicht resezierbaren Karzinoms im Stadium III zitiert der pU eine Publikation Merkow et al. (2012), in der eine Auswertung der National Cancer Data Base aus den USA mit 16 386 Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (Erstdiagnose zwischen 1998 bis 2007) vorliegt [23]. Bei ca. 31 % der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus im Stadium III wird der Tumor reseziert (Operation ± Radiochemotherapie). Im Umkehrschluss geht der pU von einem Anteil von 69 % der Patientinnen und Patienten aus, bei denen das Karzinom im Stadium III nicht resezierbar ist.

Insgesamt ergibt sich ein Anteil von 62,7 % der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus im nicht resezierbaren fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium bei Erstdiagnose (Berechnung: $39,3 \% \times 69,0 \% + 35,6 \% = 62,7 \%$). Übertragen auf die Patientenzahl aus Schritt 2 ergeben sich 2578 Patientinnen und Patienten.

Schritt 4.1: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Karzinom in frühen bis fortgeschrittenen (resezierbaren) Stadien bei Erstdiagnose

Analog zu den Berechnungen in Schritt 3 nimmt der pU einen Anteil von 7,1 % für das Stadium I, 18 % für das Stadium II und 39,3 % für Stadium III bei Erstdiagnose des Tumors an [22]. Zusätzlich zieht er aus Schritt 3 den Anteilswert von 31 % der Patientinnen und Patienten mit einem resezierbaren Karzinom im Stadium III heran [23]. Damit beträgt der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Karzinom in frühen bis fortgeschrittenen (resezierbaren) Stadien bei Erstdiagnose laut pU 37,3 %. Übertragen auf die Patientenzahl aus Schritt 2 ergeben sich 1531 Patientinnen und Patienten.

Schritt 4.2: Anteil der Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression in Form von Rezidiven oder Fernmetastasen

Der pU geht auf Grundlage von 2 Quellen von einem Anteil von 67,9 % [24] bis 81,7 % [25] der Patientinnen und Patienten aus, die im Krankheitsverlauf eine Progression in Form von Rezidiven oder Fernmetastasen erleiden.

In einer Auswertung des Tumorregisters München (TRM) [24] mit 4046 Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom (ohne Fernmetastasen) in den Diagnosejahrgängen 1998 bis 2020 wurde die Zeit bis zum 1. Progressionsereignis nach Erstdiagnose analysiert. Der pU entnimmt die kumulative Inzidenz von 67,9 % für Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 5 Jahren als 1. Progressionsereignis ein Lokalrezidiv, lokoregionäres Rezidiv oder Fernmetastasen entwickeln.

Eine weitere Auswertung des Tumorzentrums Land Brandenburg mit insgesamt 705 Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom der Diagnosejahre 2003 bis 2007 zeigt, dass die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Lokalrezidiven, lokoregionären Rezidiven oder Fernmetastasen nach 5 Jahren bei 81,7 % liegt [25].

Der pU wendet die ermittelte Anteilsspanne auf die Patientenzahl aus Schritt 4.1 an, sodass sich eine Anzahl von 1039 bis 1251 Patientinnen und Patienten ergibt, die in einem frühen bis fortgeschrittenen resezierbaren Stadium erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung eine Krankheitsprogression in Form von Rezidiven oder Fernmetastasen erleiden.

Schritt 5: Summe der Ergebnisse aus den Schritten 3 und 4.2

Der pU bildet die Summe aus den Patientenzahlen der Schritte 3 und 4.2. Er gibt somit eine Anzahl von 3617 bis 3828 Patientinnen und Patienten mit einem nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus an.

Schritt 6: Anteil der Patientinnen und Patienten mit systemischer Behandlung in der Erstlinientherapie

Um den Anteil der Patientinnen und Patienten mit systemischer Behandlung in der Erstlinientherapie zu bestimmen, zitiert der pU 2 Quellen und geht von 68,5 % [26] bis 87,2 % [27] aus:

In der Publikation Jooste et al. (2018) [26] ist eine Auswertung des Digestive Cancer Registry of Burgundy (Frankreich) dargestellt mit 483 Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, die zwischen 2004 und 2013 diagnostiziert wurden. Ein Anteil von 68,5 % der Patientinnen und Patienten im metastasierten Stadium ($n = 149$) erhielt eine systemische Behandlung (Chemotherapie oder Radiochemotherapie). Dieser Anteilswert bildet die Untergrenze.

Für die Obergrenze zieht der pU eine von Kantar Health durchgeführte Auswertung einer retrospektiven, nicht interventionellen Studie (Review von Patientenakten) heran [27], die nach Angabe des pU bei 660 Ärztinnen und Ärzten in 11 Ländern stattgefunden hat. Dabei wurde die Erstlinientherapie von 78 Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus aus Deutschland ausgewertet. Ein Anteil von 87,2 % dieser Patientinnen und Patienten erhielten eine systemische Behandlung als Erstlinientherapie.

Der pU überträgt die Anteilsspanne auf die Spanne in Schritt 5 und ermittelt schließlich eine Anzahl von 2476 bis 3338 Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, die eine systemische Erstlinienbehandlung erhalten.

Schritt 7: Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Tumorexpression ≥ 1 % legt der pU erneut die Auswertung von Kantar Health zugrunde [27] und ermittelt eine Spanne von 42,1 % bis 53,6 %, bei denen ein positiver PD-L1-Status vorliegt.

Die Untergrenze für den Anteilswert einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % basiert laut pU auf einer Auswertung von Kantar Health mit Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus aus Europa. Von 95 Patientinnen und Patienten mit einem Testergebnis weisen laut pU 42,1 % einen positiven PD-L1-Status auf.

Die Obergrenze basiert auf einer Analyse der in Schritt 6 erwähnten 78 Patientinnen und Patienten aus Deutschland [27]. Bei einer Anzahl von 28 Patientinnen und Patienten lag ein Testergebnis vor, wovon 53,6 % einen positiven PD-L1-Status aufgewiesen haben.

Der pU überträgt die Anteilsspanne auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt 6 und ermittelt folglich 1042 bis 1789 Patientinnen und Patienten für den vorliegenden Schritt.

Schritt 8: Patientinnen und Patienten in der GKV

Der pU ermittelt einen GKV-Anteil von 88,1 % [28,29]. Wird dieser Anteil auf die Angaben in Schritt 7 übertragen, so ergibt sich eine Spanne von 919 bis 1577 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitestgehend nachvollziehbar. Es liegen jedoch in mehreren Schritten methodische Limitationen und Unsicherheiten vor. Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellen insgesamt eine tendenzielle Unterschätzung dar. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1: prognostizierte Inzidenz des Ösophaguskarzinoms im Jahr 2022

Die vom pU für das Jahr 2022 prognostizierte Inzidenz des Ösophaguskarzinoms (insgesamt: 8252) ist basierend auf den Angaben in Modul 3 S rechnerisch nicht vollständig nachvollziehbar, liegt jedoch in einer plausiblen Größenordnung wie die Prognose des RKI für das Jahr 2022 (insgesamt: 8300) [19].

Zu Schritt 3 und 4.1: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Karzinom im nicht resezierbaren fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium bzw. in frühen bis fortgeschrittenen (resezierbaren) Stadien bei Erstdiagnose

Der durch den Umkehrschluss gewonnene Anteilswert zum nicht resezierbaren Karzinom im Stadium III (69 %) umfasst Patientinnen und Patienten, die entweder eine „Chemoradiotherapie“ oder „keine Therapie“ erhalten haben. Es bleibt unklar, ob die Chemoradiotherapie ggf. als kurative Behandlung eingesetzt wurde. Laut G-BA wird jedoch davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt (siehe Abschnitt 3.1.1). Der vom pU angesetzte Anteilswert der Nichtresezierbarkeit in Höhe von 69 % wirkt sich an mehreren Stellen der Berechnung aus (Schritt 3: 69 % im Stadium III nicht resezierbar; Schritt 4.1: 31 % im Stadium III resezierbar) und führt tendenziell zu einer Überschätzung.

Im Rahmen der Stadienverteilung bei Diagnose führt zusätzlich zur Unsicherheit, dass der Auswertung [22] keine Informationen dazu zu entnehmen sind, auf Basis welcher Kriterien die Patientinnen und Patienten in die Überlebenszeitanalyse einbezogen wurden.

Zu Schritt 4.2: Anteil der Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression in Form von Rezidiven oder Fernmetastasen

In der Publikation des TRM [24] wird darauf hingewiesen, dass die Häufigkeit der Ereignisse aufgrund von Untererfassung unterschätzt sein kann. Des Weiteren stellt das Tumorregister eine kumulative Inzidenz bis zu 15 Jahren bereit, sodass für die Untergrenze ein etwas höherer Anteilswert von 71,1 % angemessener ist.

Zudem ergeben sich für die Anteilswerte gegenläufige Abweichungen, da zum einen unklar bleibt, ob alle Patientinnen und Patienten mit einem Rezidiv ein nicht resezierbares Karzinom oder ggf. ein resezierbares Karzinom aufweisen. Letztere Patientengruppe wäre nicht der Zielpopulation zuzurechnen. Auf der anderen Seite werden mit dem Anteilswert der Untergrenze (wahrscheinlich auch der Obergrenze) ausschließlich die 1. Progressionsereignisse erfasst. Progressionsereignisse, die im weiteren Krankheitsverlauf auftreten, werden nicht gezählt, sind aber für die Zielpopulation relevant. Insgesamt sind die Anteilswerte mit Unsicherheit behaftet.

Ferner führt zur Unsicherheit, dass in beiden Quellen Angaben unabhängig von der Histologie zugrunde gelegt werden.

Zu Schritt 6: Anteil der Patientinnen und Patienten mit systemischer Behandlung in der Erstlinientherapie

Der pU grenzt die Zielpopulation mit einem über eine retrospektive Analyse gewonnenen Anteilswert auf diejenigen Patientinnen und Patienten ein, die eine systemische Erstlinientherapie tatsächlich erhalten. Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind jedoch alle Patientinnen und Patienten relevant, die für eine Erstlinientherapie und damit für Nivolumab (mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie) infrage kommen. Die Übertragung der ermittelten Anteilsspanne führt zu einer Einschränkung der Zielpopulation.

Zu Schritt 7: Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %

Es ist weder der Anteilswert in Höhe von 42,1 % noch eine entsprechende Analyse zu diesem Anteilswert der vom pU mitgelieferten Quelle [27] zu entnehmen. Daher ist der Anteilswert nicht bewertbar.

Ferner unterliegt der Anteilswert von 53,6 % einer Unsicherheit, da der Auswertung von Kantar Health nicht zu entnehmen ist, ab welchem Schwellenwert ein PD-L1-Status in der herangezogenen Quelle als positiv definiert ist. Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % [10]. Es ist daher fraglich, ob der vom pU zugrunde gelegte Anteilswert den Schwellenwert Tumorzell-PD-L1-Expression von ≥ 1 % berücksichtigt und auf den vorherigen Schritt übertragbar ist.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Für das Ösophaguskarzinom legt der pU das methodische Vorgehen wie in Schritt 1 zugrunde und prognostiziert für das Jahr 2027 eine geringfügige höhere Inzidenz von 9192 Neuerkrankungen (weiblich 2465; männlich 6727).

Für die Prävalenz zieht der pU die geschlechtsspezifischen Angaben zur 5-Jahres-Prävalenz des Ösophaguskarzinoms der Jahre 2014 bis 2018 aus einer Abfrage in der Datenbank des ZfKD heran [30]. Basierend auf den geschlechtsspezifischen Angaben bildet er lineare

Regressionsgleichungen und prognostiziert einen Anstieg der 5-Jahres-Prävalenz auf eine Anzahl von 16 474 Fällen (weiblich 4182; männlich 12 293) im Jahr 2027.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 19 in Verbindung mit Tabelle 20.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 S, Abschnitt 3.3)

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

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie benannt:

- Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU)

Neben den Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie stellt der pU die Kosten für 5-FU und Cisplatin als Kombinationspartner (laut Anwendungsgebiet: eine fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie [10]) von Nivolumab dar.

3.2.1 Behandlungsdauer

Da sowohl für Nivolumab und dessen Kombinationspartner als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie Cisplatin in Kombination mit 5-FU in den Fachinformationen [10-12] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Für Nivolumab geht der pU von einer Gabe alle 2 Wochen oder alle 4 Wochen aus. Dies entspricht den Angaben der Fachinformation [10]. Für den Behandlungsmodus der Kombinationspartner stützt er sich auf die Angaben in Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Nivolumab [10]. Dabei wird Cisplatin an Tag 1 und 5-FU an den Tagen 1 bis 5 eines 4-wöchentlichen Zyklus verabreicht.

Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie entnimmt der pU für Cisplatin Angaben aus der Fachinformation [11] zur Monotherapie aus Ermangelung an Angaben zur Kombinationstherapie mit 5-FU. Dafür legt er den Behandlungsmodus zugrunde, bei dem Cisplatin 1-mal alle 3 bis 4 Wochen verabreicht wird. Für den Behandlungsmodus von 5-FU geht der pU in Übereinstimmung mit der Fachinformation von 5-FU [12] von 3-wöchentlichen bis 4-wöchentlichen Zyklen mit jeweiliger Gabe an den Tagen 1 bis 5 aus. Dieser Behandlungsmodus wird in der Kombination mit Cisplatin empfohlen.

3.2.2 Verbrauch

Der Verbrauch von Cisplatin und 5-FU richtet sich sowohl in der Kombination mit Nivolumab als auch im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach der Körperoberfläche (KOF) [11,12]. Der pU legt für seine Berechnungen die Du-Bois-Formel [31] und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [32] zugrunde.

Die empfohlene Dosis von Nivolumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie beträgt gemäß Fachinformation [10] entweder 240 mg alle 2 Wochen oder 480 mg alle 4 Wochen. Der pU ermittelt den Verbrauch für beide Dosierungen. Die Angaben des pU zum Verbrauch der Kombinationspartner Cisplatin und 5-FU entsprechen den Angaben in Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Nivolumab [10]. Demnach erfolgt die Gabe von Cisplatin mit einer Dosierung von 80 mg/m² KOF pro Behandlungstag und die von 5-FU mit einer Dosierung von 800 mg/m² KOF pro Behandlungstag.

Der pU geht bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie pro Behandlungstag von einer Dosierung von 80 mg/m² bis 120 mg/m² KOF für Cisplatin und von 800 mg/m² bis 1000 mg/m² KOF für 5-FU aus. Laut Fachinformation wird Cisplatin als Monotherapie in einer Dosierung von 50 mg/m² bis 120 mg/m² (bei einer 1-maligen Gabe alle 3 bis 4 Wochen) angewendet, wobei die Dosis im Rahmen der Anwendung in einer Chemotherapie-Kombination entsprechend reduziert wird [11]. Für die von der Fachinformation abweichende untere Grenze von 80 mg/m² KOF verweist der pU auf seine Zulassungsstudie CA209-648 (siehe Abschnitt 5.1 in der Fachinformation [10]) und gibt an, dass diese Dosierung auf den Empfehlungen der Japan Esophageal Oncology Group und der klinischen Behandlungspraxis in den USA und Europa basiert [14,33,34]. Aus den vom pU gelieferten Quellen lassen sich teilweise geringere Angaben von 70 mg/m² bzw. 75 mg/m² KOF [14,34] für Cisplatin entnehmen, sodass sich eine geringere Untergrenze des Verbrauchs pro Behandlungstag ergeben würde. Für 5-FU greift der pU für die Untergrenze erneut auf die oben aufgeführten Quellen zurück [10,14,33,34], wobei auch hier darauf hinzuweisen ist, dass sich den Quellen geringere Dosierungsangaben von 700 mg/m² bzw. 750 mg/m² KOF entnehmen lassen, die mit einem geringeren Verbrauch pro Behandlungstag einhergehen würden. Die Angabe zur Obergrenze von 1000 mg/m² KOF entspricht der Dosierung von 5-FU pro Behandlungstag gemäß der Fachinformation in der Kombination mit Cisplatin [12].

Es ist darauf hinzuweisen, dass der pU den Verbrauch von Cisplatin über Präparate abbildet, die keine explizite Zulassung für die Behandlung von Karzinomen des Ösophagus aufweisen [35,36]. Bei einer Abbildung des Verbrauchs von Cisplatin über das Präparat mit expliziter Zulassung für die Kombinationschemotherapie bei fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen [11] würde eine höhere Anzahl an benötigten Durchstechflaschen resultieren, weil das Präparat nur in einer maximalen Wirkstärke von 50 mg und nicht in einer Wirkstärke von 100 mg zur Verfügung steht.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Nivolumab, Cisplatin und 5-FU geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.02.2022 wieder.

Wie in Abschnitt 3.2.2 beschrieben wurde, setzt der pU für sämtliche Kombinationen Cisplatin-Präparate an, die keine explizite Zulassung für die Behandlung von Karzinomen des Ösophagus aufweisen [35,36]. Die Kalkulation auf Grundlage des explizit zugelassenen Präparates [11] geht mit höheren Kosten einher als die Berechnung auf Grundlage der vom pU angesetzten Präparate.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Angaben des pU zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar.

Für Cisplatin berücksichtigt der pU Kosten für die Hydrierung, für die forcierte Diurese sowie für tonschwellenaudiometrische Untersuchungen. Der pU orientiert sich für die Hydrierung und die forcierte Diurese an der Fachinformation eines nicht explizit zugelassenen Cisplatin-Präparates [36]. Es ist darauf hinzuweisen, dass die Fachinformation des explizit zugelassenen Cisplatin-Präparates abweichende Vorgaben zur Hydrierung und forcierten Diurese macht [11].

Darüber hinaus beziffert der pU für Cisplatin zusätzliche Kosten für eine antiemetische Begleitmedikation. Zu diesem Zweck verweist der pU auf die Fachinformation [11], auf die deutsche S3-Leitlinie zur supportiven Therapie bei onkologischen Patientinnen und Patienten [37] sowie auf die Tragenden Gründe zum Beschluss des G-BA zu Rolapitant aus dem Jahr 2017 [38]. Anhand dieser Quellen wählt der pU das seinen Angaben nach günstigste antiemetische Schema bestehend aus Aprepitant, Granisetron und Dexamethason. Für die vom pU herangezogenen Präparate für Aprepitant und Granisetron berechnet er nicht den korrekten Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags. Ferner berechnet der pU teilweise einen Verwurf, obwohl bei der zugrunde gelegten Behandlungsdauer kein Verwurf zu berücksichtigen ist.

Für sämtliche Wirkstoffe könnten gemäß den Fachinformationen weitere zusätzlich notwendige Leistungen angesetzt werden. Exemplarisch kann hierbei auf Kosten für die Verabreichung der Infusionen oder für die regelmäßige Überwachung verschiedener Laborparameter [10-12] hingewiesen werden.

Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind für die von ihm angenommenen Behandlungsmodi plausibel.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt bei einer 2-wöchentlichen Anwendung von Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 88 137,74 € bis 88 337,79 €. Bei einer 4-wöchentlichen Anwendung von Nivolumab in Kombination mit

Cisplatin und 5-FU ermittelt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 86 915,62 € bis 87 115,66 €. Insgesamt bestehen die Jahrestherapiekosten aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe.

Der pU ermittelt für Cisplatin in Kombination mit 5-FU Jahrestherapiekosten in Höhe von 10 066,90 € bis 14 731,64 €, die aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe bestehen.

Im Hinblick auf die berechneten Arzneimittelkosten ergibt sich die folgende Bewertung:

- Für Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU sind die vom pU ausgewiesenen jährlichen Arzneimittelkosten plausibel. Die Verwendung eines explizit für Ösophaguskarzinom zugelassenen Präparates für Cisplatin [11] ist jedoch mit höheren Kosten verbunden.
- Die Arzneimittelkosten, die der pU für Cisplatin in Kombination mit 5-FU berechnet, sind für die von ihm angenommenen Dosierungen plausibel. Die Verwendung eines explizit für Ösophaguskarzinom zugelassenen Präparates für Cisplatin [11] ist jedoch mit höheren Kosten verbunden.

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar. Es könnten jedoch für sämtliche Kombinationstherapien weitere Leistungen angesetzt werden.

Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind für die von ihm angenommenen Behandlungsmodi plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass der künftige Einsatz von Nivolumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie durch die individuelle Patientenkonstitution und -präferenz zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung beeinflusst wird. Daten, die das Ausmaß dieser Faktoren beschreiben, liegen laut pU nicht vor. Er liefert Angaben zu Patientenpräferenzen, Kontraindikationen von Nivolumab und seiner Kombinationspartner [10-12] sowie zu Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse. Ferner geht er davon aus, dass die Behandlung mit Nivolumab sowohl im stationären als auch im ambulanten Bereich stattfindet.

Insgesamt sei laut pU eine belastbare Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile von Nivolumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie aufgrund einer Vielzahl von Einflussfaktoren auf den zukünftigen Einsatz vorhandener Therapieoptionen nicht möglich.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Nivolumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Nivolumab ist in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen indiziert.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 19 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 19: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem nicht resezierbaren ^b fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %; Erstlinienbehandlung; Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie	Cisplatin ^c in Kombination mit 5-Fluorouracil	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ^d
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß den Einschlusskriterien der Studie CheckMate 648 geht der G-BA für das Anwendungsgebiet davon aus, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt.</p> <p>c. Der G-BA geht davon aus, dass für die Patientinnen und Patienten eine cisplatinhaltige Chemotherapie geeignet ist.</p> <p>d. In die Studie CheckMate 648 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1</p>		

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

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

Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Nivolumab ^b	Erwachsene mit einem nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$; Erstlinientherapie	919–1577	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind insbesondere durch Herleitungsschritt 6 tendenziell unterschätzt.
<p>a. Angabe des pU</p> <p>b. Nivolumab wird in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie angewendet [10].</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed-Cell-Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 21: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^{a, b}	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^{a, b}	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Nivolumab ^c (2-wöchentliche Anwendung) + Cisplatin + 5-FU	Erwachsene mit einem nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$; Erstlinientherapie	78 791,87	1174,77–1374,81	8171,10	88 137,74–88 337,79	Die vom pU ausgewiesenen Arzneimittelkosten sind plausibel Die Verwendung eines explizit für Ösophaguskarzinom zugelassenen Präparates für Cisplatin [11] ist jedoch mit höheren Kosten verbunden. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar.
Nivolumab ^c (4-wöchentliche Anwendung) + Cisplatin + 5-FU		78 499,85	1174,77–1374,81	7241,00	86 915,62–87 115,66	Es könnten jedoch weitere Leistungen angesetzt werden. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Cisplatin + 5-FU		2574,13–4431,26	1174,77–1843,98	6318,00–8456,40	10 066,90–14 731,64	Die Arzneimittelkosten sind für die vom pU angenommenen Dosierungen plausibel. Die Verwendung eines explizit für Ösophaguskarzinom zugelassenen Präparates für Cisplatin [11] ist jedoch mit höheren Kosten verbunden. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar. Es könnten jedoch weitere Leistungen angesetzt werden. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
<p>a. Angaben des pU b. eigene Berechnungen basierend auf den Angaben des pU c. Nivolumab wird mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie angewendet [10]. 5-FU: 5-Fluorouracil; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed-Cell-Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„In der aktuellen Fachinformation für OPDIVO® sind folgende Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung genannt:

Die Behandlung muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Die Zubereitung sollte, besonders im Hinblick auf die Asepsis, durch geschultes Personal im Einklang mit den Richtlinien zur guten Herstellungspraxis durchgeführt werden.

Nivolumab darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden. Die Nivolumab-Infusion sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über dieselbe intravenöse Infusionsleitung infundiert werden. Wenn Nivolumab in Kombination mit [Ipilimumab und/oder] Chemotherapie angewendet wird, soll Nivolumab zuerst gegeben werden, (gegebenenfalls) [gefolgt von Ipilimumab,] gefolgt von Chemotherapie am gleichen Tag.

Die Patienten müssen während der Behandlung auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet werden. In der Fachinformation sind spezifische Richtlinien zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen empfohlen, ebenso sind Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender immunvermittelter Nebenwirkungen beschrieben. Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen verbesserten sich oder verschwanden bei geeignetem Nebenwirkungs-management.

Für Kinder und Jugendliche, ältere Menschen, Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, aktiver Autoimmunerkrankung oder Erkrankungen, die eine systemische immunsuppressive Therapie erfordern, Patienten mit immunvermittelten Nebenwirkungen, Patienten mit Infusionsreaktionen, Patienten mit einem anfänglichen ECOG-Performance-Status ≥ 2 , mit einer Vorgeschichte von gleichzeitig aufgetretenen Hirnmetastasen, oder mit erhöhtem Risiko für Blutungen oder Fisteln aufgrund von offensichtlicher Tumorinvasion in angrenzende Organe des ösophagealen Tumors, Patienten mit einer kontrollierten Natriumdiät sowie schwangere und stillende Frauen fasst die Fachinformation besondere (Warn-) Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung zusammen.

Bedingungen und Einschränkungen für die Abgabe und die sichere und wirksame Anwendung von Nivolumab sind in der Anlage II der Summary of Product Characteristics (SmPC) beschrieben. BMS setzt als zusätzliches Kommunikationsmaterial zur Risikominimierung entsprechend den Anforderungen der Zulassungsbehörde die Patientenkarte ein.

Die Patientenkarte enthält die Beschreibung wichtiger Anzeichen bzw. Symptome, bei denen der behandelnde Arzt sofort zu kontaktieren ist. Des Weiteren enthält die Patientenkarte die Kontaktdaten des behandelnden Arztes sowie einen Hinweis für andere Ärzte, dass der Patient mit Nivolumab behandelt wird.“

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Bristol-Myers Squibb. Primary Clinical Study Report for Study CA209648 A Randomized Phase 3 Study of Nivolumab plus Ipilimumab or Nivolumab Combined with Fluorouracil plus Cisplatin versus Fluorouracil plus Cisplatin in Subjects with Unresectable Advanced, Recurrent or Metastatic Previously Untreated Esophageal Squamous Cell Carcinoma [unveröffentlicht]. 2021.
4. Bristol-Myers Squibb. A Randomized Phase 3 Study of Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Combined with Fluorouracil Plus Cisplatin Versus Fluorouracil Plus Cisplatin in Subjects with Unresectable Advanced, Recurrent or Metastatic Previously Untreated Esophageal Squamous Cell Carcinoma [online]. 2022 [Zugriff: 25.05.2022]. URL: <https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=020-17>.
5. Bristol-Myers Squibb. A Study to Evaluate Efficacy in Subjects With Esophageal Cancer Treated With Nivolumab and Ipilimumab or Nivolumab Combined With Fluorouracil Plus Cisplatin Versus Fluorouracil Plus Cisplatin (CheckMate 648) [online]. 2022 [Zugriff: 25.05.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03143153>.
6. Bristol-Myers Squibb. A Randomized Phase 3 Study of Nivolumab plus Ipilimumab or Nivolumab Combined with Fluorouracil plus Cisplatin versus Fluorouracil plus Cisplatin in Subjects with Unresectable Advanced, Recurrent or Metastatic Previously Untreated Esophageal Squamous Cell Carcinoma [online]. 2017 [Zugriff: 25.05.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001514-20.
7. Doki Y, Ajani JA, Kato K et al. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2022; 386(5): 449-462. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2111380>.
8. European Medicines Agency. Assessment report OPDIVO; Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0107 [online]. 2022 [Zugriff: 13.06.2022]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo>.
9. Rice TW, Blackstone EH, Rusch VW. 7th edition of the AJCC Cancer Staging Manual: esophagus and esophagogastric junction. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(7): 1721-1724. <https://dx.doi.org/10.1245/s10434-010-1024-1>.

10. Bristol-Myers Squibb. OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 13.07.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
11. Ribosepharm. Cisplatin-Lösung Ribosepharm [online]. 2018 [Zugriff: 05.05.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
12. Ribosepharm. Ribofluor [online]. 2017 [Zugriff: 05.05.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
13. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 3.0, Oktober 2021, AWMF Registernummer: 021/023OL [online]. 2021 [Zugriff: 13.06.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-023OL_S3_Plattenepithel_Adenokarzinom_Oesophagus_2021-11.pdf.
14. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 2.2022 [online]. 2022 [Zugriff: 23.03.2022]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site.
15. European Medicines Agency. Extension of indication variation assessment report, Request for Supplementary Information, Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0107 [unveröffentlicht]. 2021.
16. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Ösophaguskarzinom Leitlinie [online]. 2022 [Zugriff: 13.06.2022]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom/@@pdf-latest?filename=oesophaguskarzinom.pdf>.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
18. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: Inzidenz Speiseröhre (C15) - Rohe Rate in Deutschland pro 100.000 Einwohner nach Alter und Geschlecht [online]. 2021 [Zugriff: 14.02.2022]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
19. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe [online]. 2021 [Zugriff: 14.02.2022]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf;jsessionid=DD127327DAC34DC6DAD85398879B3E8F.internet112?__blob=publicationFile.

20. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ et al. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med* 2000; 19(3): 335-351.
[https://dx.doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0258\(20000215\)19:3<335::aid-sim336>3.0.co;2-z](https://dx.doi.org/10.1002/(sici)1097-0258(20000215)19:3<335::aid-sim336>3.0.co;2-z).
21. Zentrum für Krebsregisterdaten. Speiseröhrenkrebs (Ösophaguskarzinom) [online]. 2021 [Zugriff: 14.02.2022]. URL:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Speiserohrenkrebs/speiserohrenkrebs_node.html.
22. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020. Versorgungssituation beim Magen- und Ösophaguskarzinom [online]. 2020 [Zugriff: 14.02.2022]. URL: https://www.adt-netzwerk.de/forschung_mit_krebsregisterdaten/qualitaetskonferenzen/allgemein/bisherige_auswertungen/8_boqk_2020/thumb.php?pdf&b=L3BkZi9RdWFsaXTDpHRza29uZmVyZW56LzIwMjAvVVBQRVJHSSBES0sgMjAyMC5wZGY%3D.
23. Merkow RP, Bilimoria KY, McCarter MD et al. Effect of histologic subtype on treatment and outcomes for esophageal cancer in the United States. *Cancer* 2012; 118(13): 3268-3276.
<https://dx.doi.org/10.1002/ncr.26608>.
24. Tumorregister München. Survival ICD-10 C15: Ösophaguskarzinom [online]. 2022 [Zugriff: 14.02.2022]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC15_G-ICD-10-C15-Oesophaguskarzinom-Survival.pdf.
25. Tumorzentrum Land Brandenburg. Qualitätsbericht Onkologie 2013 - Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister. 2013.
26. Jooste V, Manfredi S, Napoleon M et al. Patterns of care and outcomes in oesophageal cancer. *Digestive and Liver Disease* 2018; 50(11): 1238-1243.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2018.07.011>.
27. Kantar Health. GLOBAL RETROSPECTIVE CHART SURVEY FOR ESOPHAGEAL CANCER TREATMENT PATTERNS. Final Report. Germany. Study Report v1.0. 2020.
28. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres. Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität (Grundlage Zensus 2011), Zeitraum 2011 - 2020 [online]. 2021 [Zugriff: 15.02.2022]. URL:
http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=61903449&nummer=10&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=81854946.
29. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2020 [online]. 2021 [Zugriff: 14.02.2022]. URL:
https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2020_CPS_bf.pdf.

30. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: 5-Jahres-Prävalenzen Speiseröhre (C15) - Fallzahlen in Deutschland nach Geschlecht für die Jahre 2014-2018 [online]. 2021 [Zugriff: 14.02.2022]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
31. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition 1989; 5(5): 303-311; discussion 312-303.
32. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.
33. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 19.07.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-144_pembrolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-1.pdf.
34. Kuwano H, Nishimura Y, Oyama T et al. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Carcinoma of the Esophagus April 2012 edited by the Japan Esophageal Society. Esophagus 2015; 12(1): 1-30. <https://dx.doi.org/10.1007/s10388-014-0465-1>.
35. Hexal. Cisplatin NeoCorp 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 16.05.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
36. Accord. Cisplatin Accord 1 mg/ml- Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 16.05.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
37. Deutsche Krebsgesellschaft. S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen [online]. 2020 [Zugriff: 28.02.2022]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL_Supportiv_Langversion_1.3.pdf.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Rolapitant [online]. 2017 [Zugriff: 28.02.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3126/2017-11-17_AM-RL-XII_Rolapitant_D-290_BAnz.pdf.

Anhang A Suchstrategien**Studienregister****1. *ClinicalTrials.gov****Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie

(nivolumab OR BMS-936558 OR MDX-1106 OR ONO-4538) AND AREA[ConditionSearch] (esophageal OR esophagus OR oesophageal OR oesophagus)
--

2. *EU Clinical Trials Register**Anbieter: European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie

(nivolumab* OR BMS-936558 OR (BMS 936558) OR BMS936558 OR MDX-1106 OR (MDX 1106) OR MDX1106 OR ONO-4538 OR (ONO 4538) OR ONO4538) AND (esophag* OR oesophag*)

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**Anbieter: World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie

(nivolumab OR BMS-936558 OR BMS 936558 OR BMS936558 OR MDX-1106 OR MDX 1106 OR MDX1106 OR ONO-4538 OR ONO 4538 OR ONO4538) AND (esophag* OR oesophag*)
--

Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

B.1 Gesamtüberleben

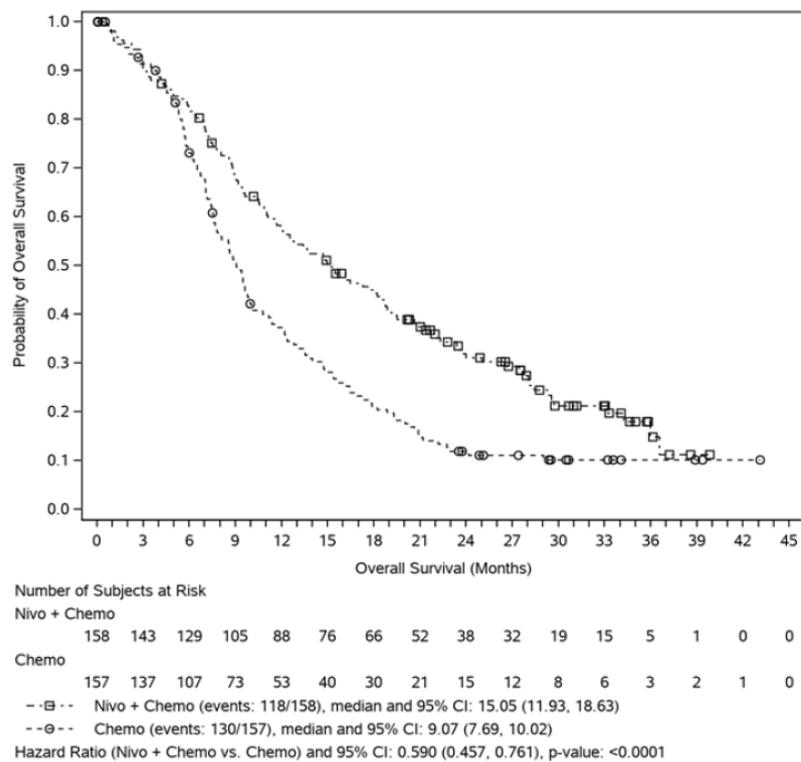


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie CheckMate 648, 2. Datenschnitt (23.08.2021)

B.2 Nebenwirkungen

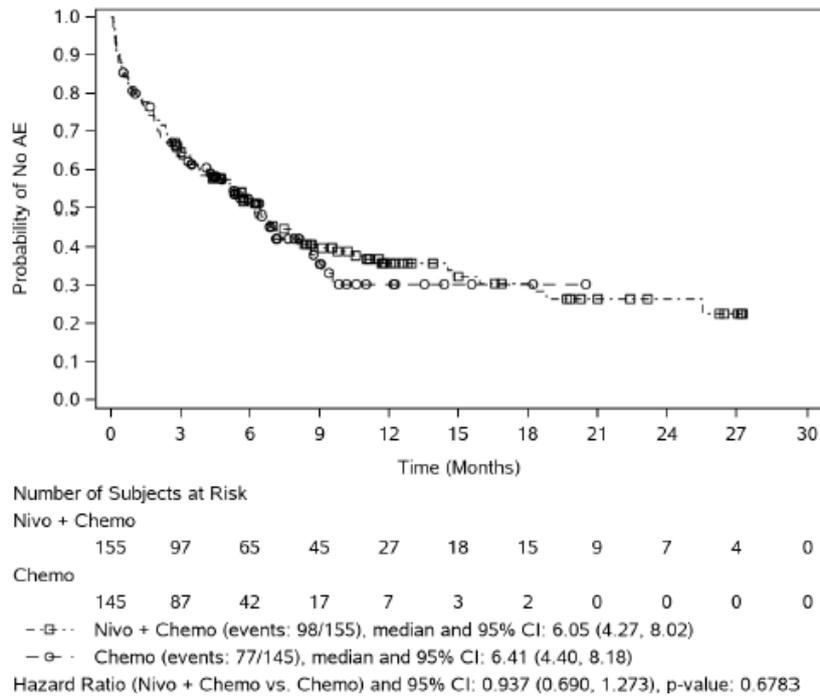


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs, Studie CheckMate 648, 2. Datenschnitt (23.08.2021)

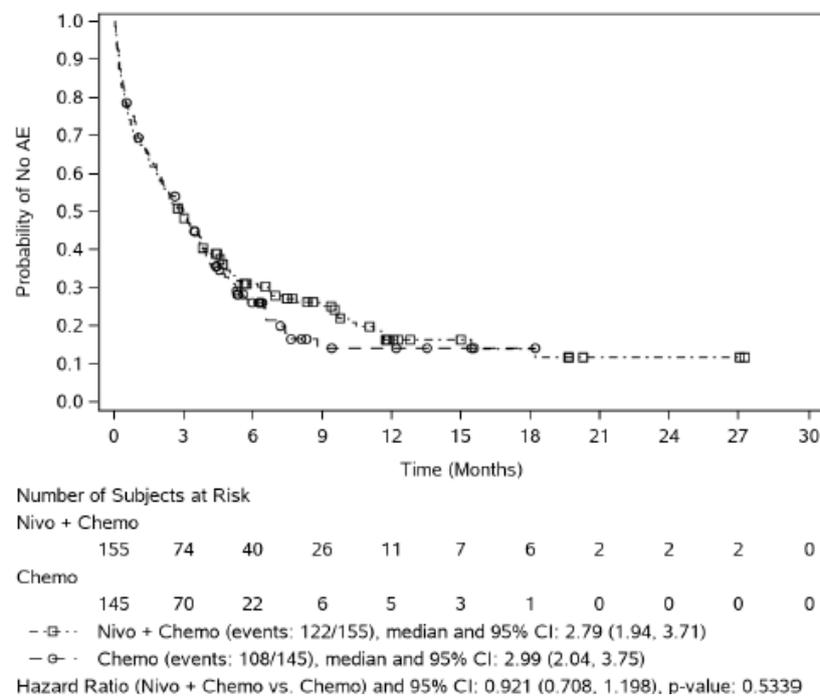


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs, Studie CheckMate 648, 2. Datenschnitt (23.08.2021)

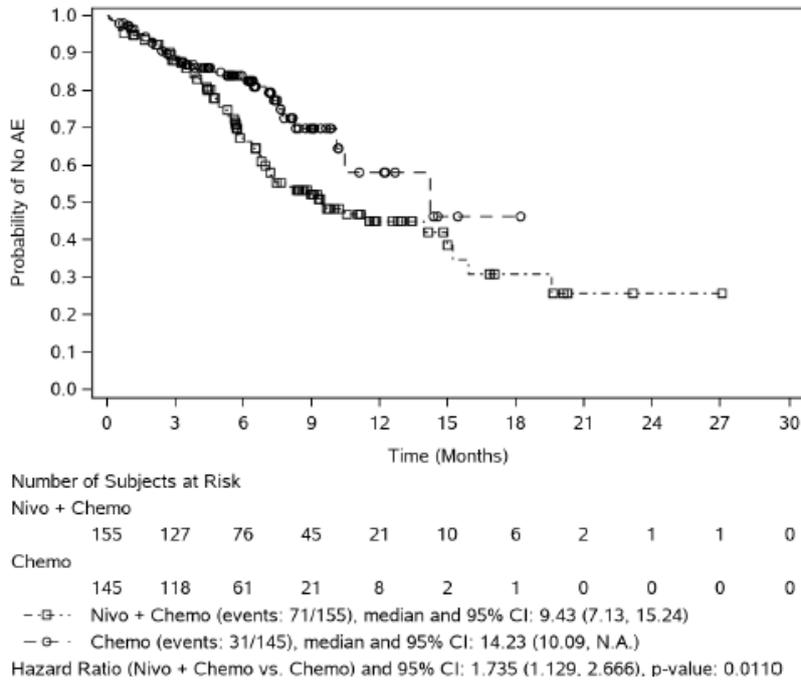


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs, Studie CheckMate 648, 2. Datenschnitt (23.08.2021)

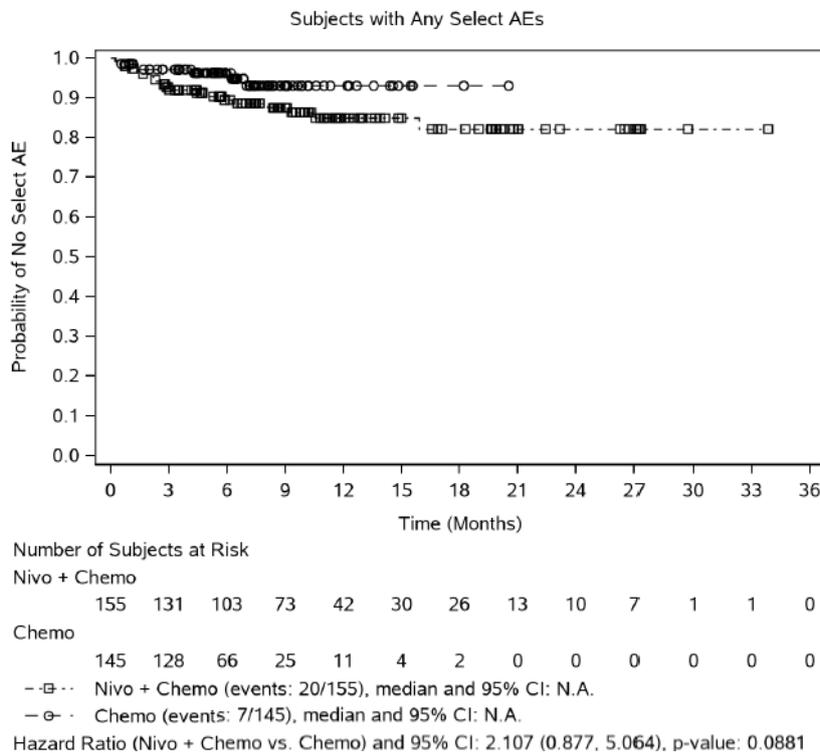


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt immunvermittelte SUEs, Studie CheckMate 648, 2. Datenschnitt (23.08.2021)

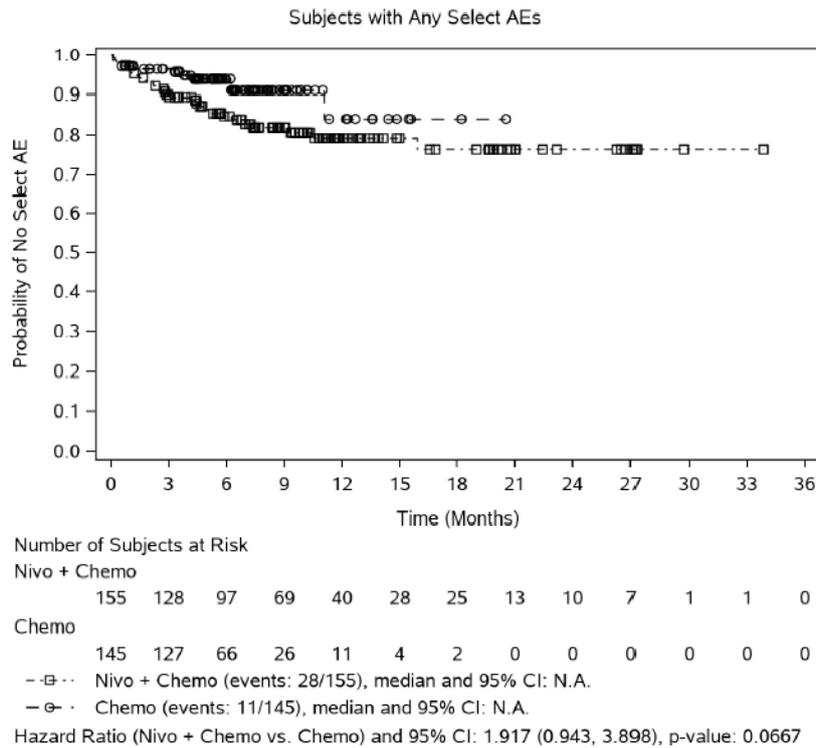


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt immunvermittelte schwere UEs, Studie CheckMate 648, 2. Datenschnitt (23.08.2021)

Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie^b vs. Chemotherapie^b (relevante Teilpopulation) (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^{c, d} PT ^{c, d}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Chemotherapie ^b N = 155	Chemotherapie ^b N = 145
CheckMate 648		
Gesamtrate UEs	155 (100)	144 (99,3)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	144 (92,9)	132 (91,0)
NAUSEA	104 (67,1)	84 (57,9)
CONSTIPATION	70 (45,2)	68 (46,9)
DIARRHOEA	55 (35,5)	25 (17,2)
STOMATITIS	52 (33,5)	34 (23,4)
VOMITING	33 (21,3)	31 (21,4)
DYSPHAGIA	21 (13,5)	24 (16,6)
ABDOMINAL PAIN	16 (10,3)	12 (8,3)
ABDOMINAL PAIN UPPER	11 (7,1)	9 (6,2)

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie^b vs. Chemotherapie^b (relevante Teilpopulation) (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^{c, d} PT ^{c, d}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Chemotherapie ^b	Chemotherapie ^b
	N = 155	N = 145
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	118 (76,1)	105 (72,4)
DECREASED APPETITE	85 (54,8)	80 (55,2)
HYPONATRAEMIA	32 (20,6)	15 (10,3)
HYPOKALAEMIA	22 (14,2)	16 (11,0)
HYPOALBUMINAEMIA	16 (10,3)	7 (4,8)
HYPOPHOSPHATAEMIA	13 (8,4)	2 (1,4)
HYPERCALCAEMIA	12 (7,7)	7 (4,8)
HYPERKALAEMIA	11 (7,1)	9 (6,2)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	110 (71,0)	99 (68,3)
FATIGUE	39 (25,2)	26 (17,9)
PYREXIA	32 (20,6)	22 (15,2)
MALAISE	27 (17,4)	32 (22,1)
OEDEMA PERIPHERAL	19 (12,3)	6 (4,1)
MUCOSAL INFLAMMATION	18 (11,6)	19 (13,1)
ASTHENIA	12 (7,7)	12 (8,3)
INVESTIGATIONS	97 (62,6)	76 (52,4)
NEUTROPHIL COUNT DECREASED	34 (21,9)	23 (15,9)
WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	31 (20,0)	20 (13,8)
PLATELET COUNT DECREASED	24 (15,5)	13 (9,0)
BLOOD CREATININE INCREASED	20 (12,9)	21 (14,5)
WEIGHT DECREASED	19 (12,3)	17 (11,7)
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	18 (11,6)	4 (2,8)
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	16 (10,3)	5 (3,4)
BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED	11 (7,1)	4 (2,8)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	90 (58,1)	63 (43,4)
ANAEMIA	77 (49,7)	54 (37,2)
NEUTROPENIA	19 (12,3)	11 (7,6)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	80 (51,6)	62 (42,8)
HICCUPS	24 (15,5)	30 (20,7)
COUGH	20 (12,9)	16 (11,0)
PNEUMONITIS	13 (8,4)	3 (2,1)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	69 (44,5)	48 (33,1)
PNEUMONIA	24 (15,5)	19 (13,1)

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie^b vs. Chemotherapie^b (relevante Teilpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^{c, d} PT ^{c, d}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Chemotherapie ^b	Chemotherapie ^b
	N = 155	N = 145
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	67 (43,2)	44 (30,3)
RASH	26 (16,8)	10 (6,9)
ALOPECIA	18 (11,6)	21 (14,5)
PRURITUS	17 (11,0)	7 (4,8)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	64 (41,3)	59 (40,7)
PERIPHERAL SENSORY NEUROPATHY	20 (12,9)	11 (7,6)
NEUROPATHY PERIPHERAL	14 (9,0)	9 (6,2)
HEADACHE	13 (8,4)	6 (4,1)
DIZZINESS	12 (7,7)	14 (9,7)
DYSGEUSIA	12 (7,7)	10 (6,9)
VASCULAR DISORDERS	43 (27,7)	29 (20,0)
HYPERTENSION	16 (10,3)	11 (7,6)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	37 (23,9)	46 (31,7)
MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	25 (16,1)	33 (22,8)
CANCER PAIN	9 (5,8)	10 (6,9)
PSYCHIATRIC DISORDERS	37 (23,9)	28 (19,3)
INSOMNIA	26 (16,8)	19 (13,1)
RENAL AND URINARY DISORDERS	35 (22,6)	30 (20,7)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	32 (20,6)	28 (19,3)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	21 (13,5)	19 (13,1)
ENDOCRINE DISORDERS	16 (10,3)	3 (2,1)
HYPOTHYROIDISM	13 (8,4)	0 (0)
EYE DISORDERS	15 (9,7)	6 (4,1)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	9 (5,8)	11 (7,6)
CARDIAC DISORDERS	4 (2,6)	10 (6,9)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind</p> <p>b. Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil</p> <p>c. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4S Anhang 4G übernommen</p> <p>d. Progressionsereignisse der Grunderkrankung aus der SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ sind enthalten.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 23: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie^b vs. Chemotherapie^b (relevante Teilpopulation)

Studie SOC ^{c, d} PT ^{c, d}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Chemotherapie ^b N = 155	Chemotherapie ^b N = 145
CheckMate 648		
Gesamtrate SUEs	108 (69,7)	90 (62,1)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	30 (19,4)	34 (23,4)
DYSPHAGIA	8 (5,2)	12 (8,3)
VOMITING	2 (1,3)	9 (6,2)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	29 (18,7)	35 (24,1)
MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	23 (14,8)	31 (21,4)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	23 (14,8)	18 (12,4)
PNEUMONIA	15 (9,7)	13 (9,0)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	19 (12,3)	10 (6,9)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	13 (8,4)	9 (6,2)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	13 (8,4)	15 (10,3)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	7 (4,5)	9 (6,2)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind</p> <p>b. Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil</p> <p>c. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 S Anhang 4G übernommen</p> <p>d. Progressionsereignisse der Grunderkrankung aus der SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ sind enthalten.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 24: Schwere UEs^a (CTCAE ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie^b vs. Chemotherapie^b (relevante Teilpopulation)

Studie SOC ^{c, d} PT ^{c, d}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Chemotherapie ^b N = 155	Chemotherapie ^b N = 145
CA209648		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE ≥ 3)	127 (81,9)	112 (77,2)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	45 (29,0)	44 (30,3)
STOMATITIS	11 (7,1)	4 (2,8)
DYSPHAGIA	10 (6,5)	10 (6,9)
VOMITING	2 (1,3)	8 (5,5)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	43 (27,7)	32 (22,1)
HYPONATRAEMIA	15 (9,7)	6 (4,1)
DECREASED APPETITE	10 (6,5)	10 (6,9)
HYPOKALAEMIA	9 (5,8)	8 (5,5)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	38 (24,5)	38 (26,2)
ANAEMIA	25 (16,1)	26 (17,9)
NEUTROPENIA	8 (5,2)	6 (4,1)
INVESTIGATIONS	37 (23,9)	31 (21,4)
NEUTROPHIL COUNT DECREASED	20 (12,9)	13 (9,0)
WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	11 (7,1)	8 (5,5)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	29 (18,7)	37 (25,5)
MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	24 (15,5)	32 (22,1)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	21 (13,5)	13 (9,0)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	18 (11,6)	15 (10,3)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	15 (9,7)	18 (12,4)
PNEUMONIA	7 (4,5)	11 (7,6)
VASCULAR DISORDERS	10 (6,5)	6 (4,1)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	9 (5,8)	8 (5,5)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind</p> <p>b. Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil</p> <p>c. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4S Anhang 4G übernommen</p> <p>d. Progressionsereignisse der Grunderkrankung aus der SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ sind enthalten.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a (relevante Teilpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^{b, c} PT ^{b, c}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Chemotherapie ^a N = 155	Chemotherapie ^a N = 145
CA209648		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	74 (47,7)	34 (23,4)
Nervous system disorders	15 (9,7)	4 (2,8)
Peripheral sensory neuropathy	5 (3,2)	2 (1,4)
Neuropathy peripheral	4 (2,6)	1 (0,7)
Dysgeusia	1 (0,6)	0 (0)
Facial paralysis	1 (0,6)	0 (0)
Haemorrhage intracranial	1 (0,6)	0 (0)
Haemorrhagic stroke	1 (0,6)	0 (0)
Hypersomnia	1 (0,6)	0 (0)
Neurotoxicity	1 (0,6)	0 (0)
Stupor	1 (0,6)	0 (0)
Paraesthesia	0 (0)	1 (0,7)
Renal and urinary disorders	15 (9,7)	7 (4,8)
Chronic kidney disease	5 (3,2)	1 (0,7)
Renal failure	4 (2,6)	3 (2,1)
Renal impairment	4 (2,6)	3 (2,1)
Acute kidney injury	1 (0,6)	0 (0)
Renal disorder	1 (0,6)	0 (0)
Investigations	14 (9,0)	9 (6,2)
Blood creatinine increased	5 (3,2)	5 (3,4)
Creatinine renal clearance decreased	4 (2,6)	3 (2,1)
Platelet count decreased	2 (1,3)	0 (0)
Aspartate aminotransferase increased	1 (0,6)	0 (0)
Blood creatine increased	1 (0,6)	0 (0)
Liver function test increased	1 (0,6)	0 (0)
Neutrophil count decreased	1 (0,6)	0 (0)
Weight decreased	0 (0)	1 (0,7)

Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a (relevante Teilpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Chemotherapie ^a N = 155	Chemotherapie ^a N = 145
SOC^{b, c}		
PT^{b, c}		
CA209648		
Gastrointestinal disorders	11 (7,1)	4 (2,8)
Colitis	4 (2,6)	0 (0)
Nausea	2 (1,3)	0 (0)
Dysphagia	1 (0,6)	0 (0)
Oesophageal perforation	1 (0,6)	0 (0)
Oesophageal stenosis	1 (0,6)	2 (1,4)
Pneumatosis intestinalis	1 (0,6)	0 (0)
Stomatitis	1 (0,6)	0 (0)
Oesophageal motility disorder	0 (0)	1 (0,7)
Vomiting	0 (0)	1 (0,7)
General disorders and administration site conditions	10 (6,5)	2 (1,4)
Fatigue	4 (2,6)	0 (0)
Pyrexia	2 (1,3)	0 (0)
Asthenia	1 (0,6)	0 (0)
Chills	1 (0,6)	0 (0)
Feeling hot	1 (0,6)	0 (0)
General physical health deterioration	1 (0,6)	1 (0,7)
Malaise	1 (0,6)	1 (0,7)
Mucosal inflammation	1 (0,6)	0 (0)
Multiple organ dysfunction syndrome	1 (0,6)	0 (0)
Metabolism and nutrition disorders	8 (5,2)	2 (1,4)
Decreased appetite	4 (2,6)	1 (0,7)
Hypomagnesaemia	2 (1,3)	0 (0)
Hyponatraemia	2 (1,3)	0 (0)
Hyperuricaemia	1 (0,6)	0 (0)
Hypoalbuminaemia	1 (0,6)	0 (0)
Hypophosphataemia	1 (0,6)	0 (0)
Dehydration	0 (0)	1 (0,7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	8 (5,2)	3 (2,1)
Pneumonitis	7 (4,5)	0 (0)
Acquired tracheo-oesophageal fistula	1 (0,6)	0 (0)
Dyspnoea	1 (0,6)	0 (0)
Interstitial lung disease	1 (0,6)	0 (0)
Bronchial obstruction	0 (0)	1 (0,7)
Pneumonia aspiration	0 (0)	2 (1,4)

Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a (relevante Teilpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Chemotherapie ^a N = 155	Chemotherapie ^a N = 145
SOC^{b, c}		
PT^{b, c}		
CA209648		
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	6 (3,9)	4 (2,8)
Malignant neoplasm progression	5 (3,2)	3 (2,1)
Tumour associated fever	1 (0,6)	0 (0)
Metastases to meninges	0 (0)	1 (0,7)
Blood and lymphatic system disorders	3 (1,9)	0 (0)
Anaemia	2 (1,3)	0 (0)
Leukopenia	1 (0,6)	0 (0)
Infections and infestations	3 (1,9)	1 (0,7)
Pneumonia	2 (1,3)	0 (0)
Pulmonary tuberculosis	1 (0,6)	0 (0)
Bronchitis	0 (0)	1 (0,7)
Vascular disorders	3 (1,9)	0 (0)
Embolism	1 (0,6)	0 (0)
Hyperaemia	1 (0,6)	0 (0)
Hypovolaemic shock	1 (0,6)	0 (0)
Ear and labyrinth disorders	1 (0,6)	1 (0,7)
Hypoacusis	1 (0,6)	1 (0,7)
Deafness neurosensory	0 (0)	1 (0,7)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (0,6)	1 (0,7)
Tracheal obstruction	1 (0,6)	0 (0)
Infusion related reaction	0 (0)	1 (0,7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (0,6)	0 (0)
Muscular weakness	1 (0,6)	0 (0)
Cardiac disorders	0 (0)	1 (0,7)
Cardiotoxicity	0 (0)	1 (0,7)
<p>a. Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4S Anhang 4G übernommen c. Progressionsereignisse der Grunderkrankung aus der SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ sind enthalten</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Anhang D Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zu Kategorien immunvermittelter UEs, immunvermittelter SUEs und immunvermittelter schwerer UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Tabelle 26: Kategorien immunvermittelter UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie^b vs. Chemotherapie^b (relevante Teilpopulation)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Chemotherapie ^b N = 155	Chemotherapie ^b N = 145
CheckMate 648		
Gesamtrate immunvermittelter UEs	121 (78,1)	79 (54,5)
SUBJECTS WITH ENDOCRINE AES	23 (14,8)	2 (1,4)
SUBJECTS WITH GASTROINTESTINAL AES	57 (36,8)	25 (17,2)
SUBJECTS WITH HEPATIC AES	32 (20,6)	13 (9,0)
SUBJECTS WITH PULMONARY AES	15 (9,7)	5 (3,4)
SUBJECTS WITH RENAL AES	41 (26,5)	34 (23,4)
SUBJECTS WITH SKIN AES	48 (31,0)	24 (16,6)
SUBJECTS WITH HYPERSENSITIVITY/ INFUSION REACTION AES	3 (1,9)	2 (1,4)
<p>a. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen MedDRA PT-Sammlung („select UE“).</p> <p>b. Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil</p> <p>c. Kategorie-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4S, Anhang 4-G übernommen</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 27: Kategorien immunvermittelter SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie^b vs. Chemotherapie^b (relevante Teilpopulation)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Chemotherapie ^b N = 155	Chemotherapie ^b N = 145
CheckMate 648		
Gesamtrate immunvermittelter SUEs	20 (12,9)	7 (4,8)
SUBJECTS WITH ENDOCRINE AES	3 (1,9)	0 (0)
SUBJECTS WITH GASTROINTESTINAL AES	8 (5,2)	1 (0,7)
SUBJECTS WITH HEPATIC AES	1 (0,6)	0 (0)
SUBJECTS WITH PULMONARY AES	4 (2,6)	2 (1,4)
SUBJECTS WITH RENAL AES	6 (3,9)	4 (2,8)
SUBJECTS WITH SKIN AES	0 (0)	0 (0)
SUBJECTS WITH HYPERSENSITIVITY/ INFUSION REACTION AES	0 (0)	0 (0)
<p>a. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen MedDRA PT-Sammlung („select UE“).</p> <p>b. Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil</p> <p>c. Kategorie-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4S, Anhang 4-G übernommen</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 28: Kategorien immunvermittelter schwerer UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie^b vs. Chemotherapie^b (relevante Teilpopulation)

Studie Kategorie ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Chemotherapie ^b N = 155	Chemotherapie ^b N = 145
CheckMate 648		
Gesamtrate immunvermittelter schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	28 (18,1)	11 (7,6)
SUBJECTS WITH ENDOCRINE AES	3 (1,9)	0 (0)
SUBJECTS WITH GASTROINTESTINAL AES	9 (5,8)	2 (1,4)
SUBJECTS WITH HEPATIC AES	7 (4,5)	3 (2,1)
SUBJECTS WITH PULMONARY AES	2 (1,3)	2 (1,4)
SUBJECTS WITH RENAL AES	7 (4,5)	2 (1,4)
SUBJECTS WITH SKIN AES	1 (0,6)	2 (1,4)
SUBJECTS WITH HYPERSENSITIVITY/ INFUSION REACTION AES	0 (0)	0 (0)
<p>a. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen MedDRA PT-Sammlung („select UE“).</p> <p>b. Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil</p> <p>c. Kategorie-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4S, Anhang 4-G übernommen</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Anhang E Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Externe Sachverständige

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

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Dietrich, C. F.	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

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