



IQWiG-Berichte – Nr. 1426

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

**Addendum zum Auftrag A22-55
(Dossierbewertung)**

Addendum

Auftrag: A22-99
Version: 1.0
Stand: 28.09.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Nivolumab (Ösophaguskarzinom, Kombination mit Ipilimumab) – Addendum zum Auftrag A22-55

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

06.09.2022

Interne Auftragsnummer

A22-99

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Selver Altin
- Katharina Hirsch
- Regine Potthast
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter

Nivolumab, Ipilimumab, Ösophagustumoren, Nutzenbewertung, NCT03143153

Keywords

Nivolumab, Ipilimumab, Esophageal Neoplasms, Benefit Assessment, NCT03143153

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
2 Bewertung	2
2.1 Nachgereichte Responderanalysen für die „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“	2
2.2 Verzerrungspotenzial	3
2.3 Ergebnisse	3
2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	5
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	6
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	6
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	6
2.6 Zusammenfassung	8
3 Literatur	10

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie (relevante Teilpopulation).....	4
Tabelle 2: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Chemotherapie (relevante Teilpopulation)	7
Tabelle 3: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
FACT-E	Functional Assessment of Cancer Therapy – Esophageal
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 06.09.2022 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A22-55 (Nivolumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der folgenden im Stellungnahmeverfahren [2] durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Auswertungen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [3]:

- Auswertungen der mittels visueller Analogskala (VAS) des EQ-5D erhobenen Daten zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung
- Auswertungen der mittels Functional Assessment of Cancer Therapy – Esophageal (FACT-E) erhobenen Daten zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Für die Nutzenbewertung A22-55 [1] von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab 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 wurde die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) CheckMate 648 eingeschlossen. Die Studie CheckMate 648 ist eine 3-armige RCT, in der Nivolumab entweder in Kombination mit Ipilimumab (nachfolgend als Nivolumab + Ipilimumab bezeichnet) oder in Kombination mit 5-Fluorouracil und Cisplatin gegenüber einer 5-Fluorouracil und Cisplatin-Kombinationschemotherapie (nachfolgend als Chemotherapie bezeichnet) verglichen wurde. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist ausschließlich der Vergleich der beiden Behandlungsarme Nivolumab + Ipilimumab (Interventionsarm) vs. Chemotherapie (Komparatorarm) relevant. Darüber hinaus wird ausschließlich die relevante Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ betrachtet.

Eine ausführliche Beschreibung der Studie CheckMate 648 findet sich in der Nutzenbewertung zum Auftrag A22-55 [1].

Im Dossier des pU lagen keine verwertbaren Daten für die patientenberichteten Endpunkte Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels FACT-E) für die Studie CheckMate 648 vor. Im Stellungnahmeverfahren hat der pU für beide Endpunkte Auswertungen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung vorgelegt [2]. Für beide Endpunkte klärt der pU auf, dass diese bis zur 2. Nachbeobachtungsvisite erhoben wurden [2].

2.1 Nachgereichte Responderanalysen für die „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“

Für die Endpunkte Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels FACT-E) lagen im Dossier [3] Auswertungen für die Zeit bis zur sogenannten dauerhaften Verschlechterung vor. Diese waren definiert als klinisch relevante Verschlechterung ohne nachfolgende Verbesserung auf einen Wert, der keine klinisch relevante Verschlechterung mehr darstellt. Diese Auswertungen wurden als nicht verwertbar angesehen (zur Begründung siehe Nutzenbewertung A22-55 [1]).

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU für die Endpunkte Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität Responderanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung vorgelegt [2]. Entsprechend den Allgemeinen Methoden des Instituts [4] umfassen die nachgereichten Responderanalysen u. a. Auswertungen mit einem Responsekriterium von ≥ 15 Punkten für den EQ-5D VAS und ≥ 27 Punkten für den FACT-E, was 15 % der Skalenspannweite des jeweiligen Instruments entspricht.

Diese Auswertungen werden in der vorliegenden Datensituation als adäquat erachtet und zur Nutzenbewertung herangezogen.

2.2 Verzerrungspotenzial

Für die Endpunkte Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS und gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels FACT-E wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse als hoch eingestuft. Gründe hierfür sind zum einen die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung und zum anderen die unvollständige Beobachtung aus potenziell informativen Gründen (da die Beobachtungsdauer dieser Endpunkte an das Auftreten des Progresses und das damit verbundene Ende der Studienmedikation geknüpft ist [siehe [1]]).

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für die Endpunkte Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

2.3 Ergebnisse

Die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesundheitszustand, erhoben mittels EQ-5D VAS und gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels FACT-E sind in Tabelle 1 dargestellt. Ergänzend werden zusätzlich die Ergebnisse für die Subskalen des FACT-E dargestellt (15 % der Skalenspannweite der jeweiligen Subskala). Kaplan-Meier-Kurven zu den Responderanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung liegen nicht vor.

Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie^a (relevante Teilpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab		Chemotherapie ^a		Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie ^a HR [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^c
	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					
Morbidity					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^d	154	6,24 [3,8; 25,1] 70 (45,5)	143	8,25 [5,0; 12,9] 59 (41,3)	0,93 [0,65; 1,32]; 0,768
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
FACT-E ^d	156	25,07 [12,5; n. b.] 51 (32,7)	140	n. e. [8,5; n. b.] 36 (25,7)	1,11 [0,72; 1,71]; 0,401
FACT-G (ergänzend dargestellt) ^e	156	13,60 [8,7; n. b.] 60 (38,5)	140	15,67 [8,5; n. b.] 40 (28,6)	1,05 [0,70; 1,59]; 0,434
PWB (ergänzend dargestellt) ^e	156	7,03 [5,5; 11,2] 77 (49,4)	141	4,30 [2,8; 5,7] 73 (51,8)	0,64 [0,46; 0,90]; 0,019
SWB (ergänzend dargestellt) ^e	156	9,72 [5,7; n. b.] 58 (37,2)	141	9,63 [6,7; n. b.] 47 (33,3)	0,89 [0,60; 1,32]; 0,902
EWB (ergänzend dargestellt) ^e	156	16,39 [8,3; n. b.] 54 (34,6)	141	13,60 [9,0; n. b.] 43 (30,5)	0,90 [0,60; 1,36]; 0,740
FWB (ergänzend dargestellt) ^e	156	4,24 [2,8; 12,5] 79 (50,6)	140	9,53 [4,2; 15,7] 60 (42,9)	1,00 [0,71; 1,41]; 0,431
ECS (ergänzend dargestellt) ^e	156	32,69 [11,2; n. b.] 55 (35,3)	142	14,42 [7,1; 20,5] 51 (35,9)	0,87 [0,59; 1,28]; 0,528
FACT-G7 (ergänzend dargestellt) ^e	156	11,17 [6,2; 20,7] 77 (49,4)	141	7,49 [5,3; 14,4] 66 (46,8)	0,80 [0,57; 1,12]; 0,300
a. Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil					
b. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifiziert nach ECOG-PS (0, 1) und Anzahl der Organe mit Metastasen (≤ 1 , ≥ 2) gemäß IRT sowie adjustiert für den jeweiligen Wert zu Baseline					
c. p-Wert: Log-Rank-Test; stratifiziert nach ECOG-PS (0, 1) und Anzahl der Organe mit Metastasen (≤ 1 , ≥ 2) gemäß IRT					
d. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme des Scores für die EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte und des Scores für den FACT-E um ≥ 27 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite EQ-5D VAS: 0 bis 100; FACT-E: 0 bis 176).					
e. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Dargestellt ist eine Abnahme des Scores FACT-G um ≥ 17 Punkte, der Scores PWB, SWB, FWB und FACT-G7 um ≥ 5 Punkte, des Scores EWB um ≥ 4 Punkte und des Scores ECS um ≥ 11 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn (Skalenspannweite FACT-G: 0 bis 108; PWB, SWB, FWB, FACT-G7: 0 bis 28; EWB: 0 bis 24; ECS: 0 bis 68).					

Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie^a (relevante Teilpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab		Chemotherapie ^a		Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie ^a HR [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^c
	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 (%)	
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ECS: Ösophaguskarzinom-spezifische Subskala; EWB: emotionales Wohlbefinden; 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; FWB: funktionales Wohlbefinden; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PWB: körperliches Wohlbefinden; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SWB: soziales Wohlbefinden; VAS: visuelle Analogskala					

Morbidity

Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

FACT-E

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels FACT-E) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant (siehe Nutzenbewertung A22-55 [1]).

- 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)

Für die Endpunkte Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen gemäß der in der Dossierbewertung A22-55 [1] beschriebenen Methodik keine relevanten Effektmodifikationen vor.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Da sich aus den nachgereichten Auswertungen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen ergibt, wird auf eine tabellarische Darstellung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Endpunktebene verzichtet. Der Zusatznutzen ist jeweils nicht belegt.

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Die Resultate der Nutzenbewertung zum Auftrag A22-55 und des vorliegenden Addendums A22-99, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen, sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Chemotherapie^a (relevante Teilpopulation)

Positive Effekte	Negative Effekte
Gesamte Beobachtungsdauer	
Mortalität ▪ Gesamtüberleben: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich ^b	–
Verkürzte Beobachtungsdauer	
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ Erbrechen (SUEs), Anämie, Erkrankungen des Nervensystems (jeweils schwere UEs): jeweils: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden, Ausmaß: gering ▪ Neutrophilenzahl erniedrigt (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden, Ausmaß: erheblich	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ SUEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden, Ausmaß: gering Darin enthalten: ▫ immunvermittelte SUEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden, Ausmaß: erheblich ▪ immunvermittelte schwere UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden, Ausmaß: erheblich
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Alopezie, Schluckauf, Erkrankungen der Nieren und Harnwege (jeweils UEs): jeweils Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden, Ausmaß: beträchtlich ▪ Schleimhautentzündung (UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar	–
a. Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil b. Kaplan-Meier-Kurven kreuzen sich nach ca. 6 Monaten (siehe Abbildung 2 in der Dossierbewertung A22-55 [1]), der erhebliche Zusatznutzen zeigt sich erst im späteren Verlauf. Gemäß Fachinformation müssen Ärztinnen und Ärzte das verzögerte Einsetzen der Wirkung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab berücksichtigen, bevor sie eine Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit prognostisch ungünstigeren Faktoren und / oder einem aggressiven Krankheitsverlauf beginnen [5]. SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aus der Dossierbewertung A22-55.

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

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Dieser Effekt zum Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab zeigt sich jedoch aufgrund des sich kreuzenden Verlaufs der Kaplan-Meier-Kurven bei etwa 6 Monaten erst im weiteren Verlauf. Eine Aussage, inwieweit Patientencharakteristika oder andere Faktoren den kreuzenden Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven erklären, ist auf Basis der vom pU vorgelegten Daten nicht möglich. Somit ist nicht abschließend zu klären, welche Patientinnen und Patienten in erheblichem Maß von der Intervention profitieren. Die

europäische Zulassungsbehörde hat auf Basis explorativer Post-hoc-Analysen einen entsprechenden Warnhinweis in die Fachinformation aufgenommen, dass Ärztinnen und Ärzte das verzögerte Einsetzen der Wirkung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab berücksichtigen müssen, bevor sie eine Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit prognostisch ungünstigeren Faktoren und / oder einem aggressiven Krankheitsverlauf beginnen [5,6].

Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen nun verwertbare Daten vor, hier zeigen sich keine positiven oder negativen Effekte.

Des Weiteren zeigen sich für zahlreiche spezifische Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen Anhaltspunkte für einen geringeren Schaden sowohl für schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen als auch für nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen mit unterschiedlichem Ausmaß. Demgegenüber zeigt sich auf der Seite der negativen Effekte für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und immunvermittelte schwerwiegende bzw. schwere unerwünschte Ereignisse (UEs) ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von z. T. erheblichem Ausmaß, der den positiven Effekt für den Endpunkt Gesamtüberleben jedoch nicht infrage stellt.

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

2.6 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aus der Dossierbewertung A22-55: Für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei erwachsenen Patientinnen und Patienten gibt es einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Die nachfolgende Tabelle 3 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A22-55 und des vorliegenden Addendums.

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	Cisplatin ^c in Kombination mit 5-Fluorouracil	Hinweis auf einen erheblichen 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 Cisplatin-haltige 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. Gemäß Fachinformation müssen Ärztinnen und Ärzte das verzögerte Einsetzen der Wirkung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab berücksichtigen, bevor sie eine Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit prognostisch ungünstigeren Faktoren und / oder einem aggressiven Krankheitsverlauf beginnen [5].</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Ösophaguskarzinom, Kombination mit Ipilimumab) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 01.08.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-55_nivolumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Bristol-Myers Squibb. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1397: Nivolumab (Ösophaguskarzinom, Kombination mit Ipilimumab) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2022: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/832/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (OPDIVO); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4T; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 2022 [Zugriff: 21.09.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5700/2022_04_29_Modul4T_Nivolumab.pdf.
4. 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>.
5. Bristol-Myers Squibb. OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
6. 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>.