



IQWiG-Berichte – Nr. 1249

**Nivolumab
(Karzinome des Ösophagus
oder gastroösophagealen
Übergangs, adjuvant) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A21-108
Version: 1.0
Stand: 29.11.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Nivolumab (Karzinome des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, adjuvant) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

30.08.2021

Interne Auftragsnummer

A21-108

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

- J. Potenberg

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

- Sebastian Meller
- Nadia Abu Rajab
- Marco Knelangen
- Stefan Kobza
- Sabine Ostlender
- Mattea Patt
- Volker Vervölgyi
- Katharina Wölke

Schlagwörter

Nivolumab, Ösophagustumoren, Nutzenbewertung, NCT02743494

Keywords

Nivolumab, Esophageal Neoplasms, Benefit Assessment, NCT02743494

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	24
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	24
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	27
2.4.3 Ergebnisse	29
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	34
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	35
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	35
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	37
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 P, 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.....	45
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 P, Abschnitt 3.3)	45
3.2.1 Behandlungsdauer	45
3.2.2 Verbrauch	45

3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	45
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	46
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	46
3.2.6	Versorgungsanteile.....	46
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	47
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	47
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	47
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	48
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	49
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	50
5	Literatur	51
Anhang A	Suchstrategien.....	55
Anhang B	Kaplan-Meier-Kurven	56
Anhang C	Ergebnisse zu Nebenwirkungen	57
Anhang D	Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zu Kategorien immunvermittelter UEs, schwerer immunvermittelter UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und immunvermittelter SUEs.....	67
Anhang E	Ergänzende Darstellung von Responderanalysen zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	70
Anhang F	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	71

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 vs. Placebo	10
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	11
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo.....	13
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	17
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	19
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo.....	21
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien (≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm)– RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo ...	22
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo.....	23
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	25
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	28
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	30
Tabelle 16: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo.....	32
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten	36
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.....	38
Tabelle 19: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	39
Tabelle 20: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	47
Tabelle 21: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	48
Tabelle 22: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	49
Tabelle 23: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo.....	58
Tabelle 24: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	62

Tabelle 25: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	63
Tabelle 26: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	64
Tabelle 27: Kategorien immunvermittelter UEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo.....	67
Tabelle 28: Kategorien immunvermittelter schwerer UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo.....	68
Tabelle 29: Kategorien immunvermittelter SUEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	69
Tabelle 30: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	70

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	41
Abbildung 2 Kaplan-Meier-Kurven zum krankheitsfreien Überleben (DFS) aus der Studie CA209-577, 2. Datenschnitt (18.02.2021).....	56

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
AJCC	American Joint Committee on Cancer
CRT	Chemoradiotherapie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DFS	Disease-free Survival (krankheitsfreies Überleben)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
ECS	Ösophaguskarzinom-spezifische Subskala (Esophageal Cancer Subscale)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FACT-E	Functional Assessment of Cancer Therapy – Esophageal
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
ImUE	immunvermitteltes UE
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
OESI	weitere UE von besonderem Interesse (Other Events of Special Interest)
PD-L1	Programmed-Cell-Death-Ligand 1
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
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 30.08.2021 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	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ 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	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 P, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 P, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ 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]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare 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 30.08.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich mit beobachtendem Abwarten als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur adjuvanten Behandlung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie (CRT).

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
Adjuvante Behandlung der Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie ^b	beobachtendes Abwarten
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. In die Studie CA209-577 wurden sowohl Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom als auch mit einem Plattenepithelkarzinom in den Stadien II und III (per AJCC 7. Edition) nach neoadjuvanter Chemoradiotherapie mit R0-Resektion und pathologischer Resterkrankung eingeschlossen. Da nur Patientinnen und Patienten mit vollständiger Resektion eingeschlossen wurden, geht der G-BA davon aus, dass Patientinnen und Patienten mit \geq R1-Resektion nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind. AJCC: American Joint Committee on Cancer; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</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 wird die Studie CA209-577 herangezogen. Die Studie CA209-577 ist eine laufende, doppelblinde RCT zum Vergleich von Nivolumab mit Placebo. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs im Stadium II oder III (Klassifikation nach der 7.

Edition des American Joint Committee on Cancer [AJCC]) bei Erstdiagnose. Die Patientinnen und Patienten mussten vor Randomisierung eine neoadjuvante platinbasierte CRT mit anschließender Resektion abgeschlossen haben und es musste eine R0-Resektion mit pathologischer Resterkrankung (\geq ypT1 oder \geq ypN1) vorliegen.

Patientinnen und Patienten mit einem zervikal lokalisierten Ösophaguskarzinom waren von der Studie ausgeschlossen. Für diese Lokalisation ist gemäß Leitlinien jedoch auch keine neoadjuvante CRT empfohlen, sodass der Ausschluss für das vorliegende Anwendungsgebiet sachgerecht erscheint. Patientinnen und Patienten mit Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs vom Typ III, die als Magenkarzinome klassifiziert werden, oder Adenokarzinomen mit T2N0 Status konnten jedoch in die Studie eingeschlossen werden. Für diese entspricht die neoadjuvante CRT ebenfalls nicht den Behandlungsempfehlungen der Leitlinien. Auf Basis der vorliegenden Informationen lässt sich nicht genau abschätzen, für wie viele Patientinnen und Patienten die neoadjuvante CRT nicht Leitlinienkonform angewendet wurde. Insgesamt ist jedoch davon auszugehen, dass nur wenige Patientinnen und Patienten davon betroffen waren. Daher bleibt dies ohne Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.

In die Studie CA209-577 wurden insgesamt 794 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 randomisiert einer Behandlung mit Nivolumab (N = 532) oder Placebo (N = 262) zugeteilt.

Die Behandlung mit Nivolumab im Interventionsarm erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation. Die Behandlung der Studienpopulation erfolgte bis zum Auftreten eines Rezidivs, nicht akzeptabler Toxizität, Therapieabbruch nach ärztlicher Entscheidung oder Entscheidung der Patientinnen und Patienten oder bis zur regulären Beendigung der Studientherapie nach 1 Jahr.

Der primäre Endpunkt der Studie CA209-577 war das krankheitsfreie Überleben (DFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UEs).

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten festgelegt.

In der Studie CA209-577 wurde Placebo als Vergleichstherapie eingesetzt. Die Studie war nicht auf einen Vergleich mit beobachtendem Abwarten ausgelegt, dennoch ist die Studie für einen solchen Vergleich geeignet.

Die in der Studie durchgeführten Untersuchungen bilden zwar nicht vollständig die Empfehlungen der Leitlinien ab, das Untersuchungsregime in der Studie CA209-577 insgesamt wird für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch als hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten angesehen.

Vorliegende Daten und Datenschnitte

Für die Studie CA209-577 liegen Ergebnisse zu 2 Datenschnitten vor. Der 1. Datenschnitt vom 03.07.2020 ist eine geplante Interimsanalyse für den primären Endpunkt DFS. Für den 1. Datenschnitt legt der pU im Dossier Daten zu allen patientenrelevanten Endpunkten, außer für das Gesamtüberleben vor. Der 2. Datenschnitt von 18.02.2021 ist eine zusätzliche explorative Analyse, die im Rahmen des Zulassungsverfahrens auf Verlangen der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) durchgeführt wurde. Der pU gibt in Modul 4 P an, dass dieser 2. Datenschnitt nur für den Endpunkt DFS durchgeführt wurde und legt im Dossier für den 2. Datenschnitt nur Daten für das krankheitsfreie Überleben und die Rezidivrate vor.

Das Fehlen der Daten zum Gesamtüberleben ist in der vorliegenden onkologischen Fragestellung nicht sachgerecht. Die Begründung des pU, dass die Daten noch „unreif“ seien, bezieht sich zudem nur auf den 1. Datenschnitt. Der pU legt jedoch auch zum 2. Datenschnitt keine Angaben zum Gesamtüberleben vor. Die sich hieraus ergebenden Unsicherheiten werden bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für die Endpunkte zum Gesundheitszustand, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen die Ergebnisse des 1. Datenschnitts herangezogen. Für das krankheitsfreie Überleben und die Rezidivrate werden die Daten vom 2. Datenschnitt herangezogen.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie CA209-577 als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse der Endpunkte Rezidive und Abbruch wegen UEs ebenfalls als niedrig und für die Ergebnisse aller anderen patientenrelevanten Endpunkte als hoch eingestuft.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Es liegen keine Daten zum Gesamtüberleben vor. Nach Angabe des pU in Modul 4 P waren die Ergebnisse der Interimsanalyse zum Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts vom 03.07.2020 noch „unreif“ und wurden nicht entblindet. Für den 2. Datenschnitt trifft der pU diesbezüglich keine Aussage, legt jedoch ebenfalls keine Auswertungen zum Gesamtüberleben vor. Dies ist in der vorliegenden Situation nicht sachgerecht. Zudem ist die Aussage des pU zur nicht erfolgten Entblindung der Daten zum Gesamtüberleben nicht vollständig nachvollziehbar, da in die Rezidivrate auch das Ereignis „Tod ohne Rezidiv“ eingeht, wofür entblindete Daten pro Behandlungsarm vorliegen.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Rezidive

Für den Endpunkt Rezidive (operationalisiert über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben) zeigt sich für beide Operationalisierungen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten

Gesundheitszustand (EQ-5D visuelle Analogskala [VAS])

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wird die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15 Punkte (Skalenspannweite 0 – 100) betrachtet. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem krankheitsspezifischen Instrument Functional Assessment of Cancer Therapy – Esophageal (FACT-E) erfasst. Es wird die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des FACT-E Gesamtscores um 15 % der Skalenspannweite (Skalenspannweite 0 – 176) betrachtet. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, 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 Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, 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 im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten.

Spezifische UEs

immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs

Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von

Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs)

Für die Endpunkte Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs) sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nivolumab im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten.

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 positive und negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes, mit der Wahrscheinlichkeit eines Hinweises bei dem positiven Effekt und jeweils einem Anhaltspunkt bei den negativen Effekten.

Ein positiver Effekt für Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten zeigt sich für den Endpunkt Rezidive mit dem Ausmaß beträchtlich. Demgegenüber stehen negative Effekte für Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen. Hier zeigt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ein höherer Schaden von erheblichem Ausmaß. Für die 2 spezifischen UEs liegt für 1 ein höherer Schaden von geringem und für 1 von beträchtlichem Ausmaß vor. Zum Gesamtüberleben liegen keine Daten vor. Das Gesamtüberleben der Patientinnen und Patienten ist in der vorliegenden onkologischen Indikation jedoch von besonderer Bedeutung. Das Fehlen dieser Daten ist in der vorliegenden Situation nicht sachgerecht und vom pU nicht ausreichend begründet. Es ist allerdings davon auszugehen, dass die Ergebnisse zum Gesamtüberleben nur dann einen Einfluss auf die Gesamtaussage zum Zusatznutzen haben würden, wenn sich ein Nachteil von Nivolumab zeigen würde. Auf Basis der verfügbaren Informationen (z. B. Ergebnisse zu SUEs, Angaben zu Folgetherapien) ergeben sich keine Anhaltspunkte dafür, dass ein solcher Nachteil im Vergleich zu beobachtendem Abwarten zu erwarten ist. Die sich hieraus ergebenden Unsicherheiten werden in der Abwägung zum Zusatznutzen berücksichtigt und führen zusammen mit den negativen Effekten zu einer Herabstufung des Ausmaßes.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter CRT einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.

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
Adjuvante Behandlung der Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie ^b .	beobachtendes Abwarten	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ^c
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In die Studie CA209-577 wurden sowohl Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom als auch mit einem Plattenepithelkarzinom in den Stadien II und III (per AJCC 7. Edition) nach neoadjuvanter Chemoradiotherapie mit R0-Resektion und pathologischer Resterkrankung eingeschlossen. Da nur Patientinnen und Patienten mit vollständiger Resektion eingeschlossen wurden, geht der G-BA davon aus, dass Patientinnen und Patienten mit \geq R1-Resektion nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind.</p> <p>c. In die Studie CA209-577 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 \geq 2 übertragen werden können.</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</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 im Vergleich mit beobachtendem Abwarten als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur adjuvanten Behandlung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie (CRT).

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
Adjuvante Behandlung der Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie ^b	beobachtendes Abwarten
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. In die Studie CA209-577 wurden sowohl Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom als auch mit einem Plattenepithelkarzinom in den Stadien II und III (per AJCC 7. Edition) nach neoadjuvanter Chemoradiotherapie mit R0-Resektion und pathologischer Resterkrankung eingeschlossen. Da nur Patientinnen und Patienten mit vollständiger Resektion eingeschlossen wurden, geht der G-BA davon aus, dass Patientinnen und Patienten mit \geq R1-Resektion nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind.</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</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 (Stand zum 02.07.2021)
- bibliografische Recherche zu Nivolumab (letzte Suche am 02.07.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Nivolumab (letzte Suche am 01.07.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Nivolumab (letzte Suche am 01.07.2021)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Nivolumab (letzte Suche am 10.09.2021), 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 vs. Placebo

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
CA209-577	ja	ja	nein	ja [3]	ja [4-7]	ja [8,9]

a. Studie, für die der pU Sponsor war.
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.
c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Für die Nutzenbewertung wird die Studie CA209-577 herangezogen. Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
CA209-577	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit histologisch bestätigtem Karzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs im Stadium II oder III^b ▪ nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie und R0-Resektion^c ▪ mit pathologischer Resterkrankung (\geq ypT1 oder \geq ypN1) ▪ ECOG-PS 0 oder 1 	Nivolumab (N = 532) Placebo (N = 262)	Screening: 49 Tage ^d Behandlung: bis zum Eintreten eines Rezidivs, nicht akzeptabler Toxizität, Therapieabbruch nach Entscheidung der Prüferin / des Prüfers oder der Patientinnen / Patienten, maximal 1 Jahr Beobachtung ^e : endpunktspezifisch, maximal 5 Jahre nach Therapieende der letzten Patientin / des letzten Patienten	170 Studienzentren in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, China, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Hong Kong, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Mexiko, Niederlande, Polen, Rumänien, Russland, Schweiz, Singapur, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechien, Türkei, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 07/2016–laufend	primär: Krankheitsfreies Überleben sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
						1. Datenschnitt ^f : 03.07.2020 2. Datenschnitt ^g : 18.02.2021

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. 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>b. nach AJCC 7. Edition; Krankheitsstadium bei Erstdiagnose; die Patientinnen und Patienten konnten sowohl Plattenepithel- als auch Adenokarzinome aufweisen</p> <p>c. Die Resektion sollte 4–16 Wochen vor der Randomisierung stattgefunden haben (vor Protokollamendment 06 [04.05.2017] waren es 4–14 Wochen)</p> <p>d. Die Screeningphase wurde erst mit Protokollamendment 06 (04.05.2017) auf 49 Tage verlängert. Vorher waren es 28 Tage.</p> <p>e. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 9 beschrieben.</p> <p>f. Die 1. Interimsanalyse für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS) war nach dem Auftreten von 374 DFS Ereignissen geplant; die finale Analyse für den Endpunkt nach 440 DFS Ereignissen. Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitt (03.07.2020) waren 396 DFS Ereignisse aufgetreten. Aufgrund des positiven Ergebnisses zum DFS wurde die Interimsanalyse nachfolgend als finale Analyse betrachtet. Die 1. Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben war zum gleichen Zeitpunkt wie die 1. Interimsanalyse für das DFS geplant. Der pU gibt an, dass die Ergebnisse zum Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts jedoch noch „unreif“ waren, sodass die Daten nicht entblindet wurden. Die finale Analyse zum Gesamtüberleben ist nach 460 Todesfällen geplant.</p> <p>g. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurde auf Verlangen der EMA eine zusätzliche explorative Analyse (2. Datenschnitt am 18.02.2021) zum DFS durchgeführt. Der pU gibt in Modul 4 P an, dass dieser 2. Datenschnitt lediglich für den Endpunkt DFS durchgeführt wurde.</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; DFS: Krankheitsfreies Überleben (Disease-free survival); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EMA: European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur); N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie	Intervention	Vergleich
CA209-577	Nivolumab 240 mg i. v. alle 2 Wochen für 16 Wochen ab Woche 17 Nivolumab 480 mg i. v. alle 4 Wochen	Placebo i. v. alle 2 Wochen für 16 Wochen ab Woche 17 Placebo i. v. alle 4 Wochen
<p><u>Dosisanpassung:</u> keine Dosisanpassung erlaubt; Therapieunterbrechung aufgrund von Toxizität möglich^a</p> <p>Erforderliche Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> neoadjuvante platinbasierte Chemoradiotherapie mit anschließender Resektion^b <p>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> jede antineoplastische Therapie gegen das resezierte Karzinom des gastroösophagealen Übergangs oder Ösophagus systemische Kortikosteroide (> 10 mg/Tag Prednisolon oder Äquivalent)^c oder Immunsuppressiva ≤ 14 Tage vor Beginn der Studienmedikation 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 <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> Kortikosteroide in Darreichungsformen mit minimaler systemischer Absorption und < 3 Wochen zur Prophylaxe oder zur Therapie von nicht-autoimmunen Erkrankungen 		
<p>a. Die Therapie kann unterbrochen, verzögert oder abgesetzt werden. Während der ersten 16 Wochen sind Verzögerungen bis zu 42 Tage, danach bis zu 70 Tage möglich. Längere Verzögerungen müssen vom medizinischen Monitor erlaubt werden.</p> <p>b. Die Resektion sollte 4–16 Wochen vor der Randomisierung stattgefunden haben (vor Protokollamendment 06 (04.05.2017) waren es 4–14 Wochen).</p> <p>c. Höhere Dosierungen sind während der Studie nur im Rahmen einer Nebennierenersatztherapie erlaubt.</p> <p>CD137: cluster of differentiation 137; CTLA-4: Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein-4; i. v.: intravenös; PD-L1 / L2: Programmed Death-Ligand 1 / 2; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Die Studie CA209-577 ist eine noch laufende, doppelblinde RCT zum Vergleich von Nivolumab mit Placebo. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs im Stadium II oder III (Klassifikation nach der 7. Edition des American Joint Committee on Cancer [AJCC]) bei Erstdiagnose [10]. Die Patientinnen und Patienten mussten vor Randomisierung eine neoadjuvante platinbasierte CRT mit anschließender Resektion abgeschlossen haben und es musste eine R0-Resektion mit pathologischer Resterkrankung (\geq ypT1 oder \geq ypN1) vorliegen. Die Patientinnen und Patienten mussten zum Studieneintritt in einem guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1, sein. Zudem war ein krankheitsfreier Status vorausgesetzt, der durch eine vollständige körperliche Untersuchung und bildgebende Untersuchungen innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung dokumentiert werden musste.

Patientinnen und Patienten mit einem zervikal lokalisierten Ösophaguskarzinom waren von der Studie ausgeschlossen. Für diese Lokalisation ist gemäß Leitlinien jedoch auch keine

neoadjuvante CRT empfohlen, sodass der Ausschluss für das vorliegende Anwendungsgebiet sachgerecht erscheint. Patientinnen und Patienten mit Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs vom Typ III, die als Magenkarzinome klassifiziert werden, oder Adenokarzinomen mit T2N0 Status konnten jedoch in die Studie eingeschlossen werden. Für diese entspricht die neoadjuvante CRT ebenfalls nicht den Behandlungsempfehlungen der Leitlinien [11-13]. Auf Basis der vorliegenden Informationen lässt sich nicht genau abschätzen, für wie viele Patientinnen und Patienten die neoadjuvante CRT nicht leitlinienkonform angewendet wurde. Insgesamt ist jedoch davon auszugehen, dass nur wenige Patientinnen und Patienten davon betroffen waren, da zum einen nur 5 % der Patientinnen und Patienten mit einem Karzinom des gastroösophagealen Übergangs vom Typ III eingeschlossen wurden. Zum anderen sind Patientinnen und Patienten mit einem Adenokarzinom mit T2N0 Status nur dann im Stadium II und erfüllen somit die Einschlusskriterien der Studie, wenn der Tumor gleichzeitig einen Differenzierungsgrad von G3 hat. Liegt ein niedrigerer Differenzierungsgrad vor, sind die Patientinnen und Patienten dem Stadium I zuzuordnen. Die Information, wie viele Patientinnen und Patienten mit einem Adenokarzinom mit T2N0-Status und Differenzierungsgrad G3 in die Studie eingeschlossen wurden, liegt im Dossier nicht vor. Auf Basis der Patientencharakteristika (siehe Tabelle 9) ist jedoch nicht davon auszugehen, dass dies bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten vorlag. Daher bleibt dies ohne Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.

Für einen Studieneinschluss war die Bestimmung der Programmed-Cell-Death-Ligand 1(PD-L1)-Expression des Tumorgewebes notwendig. Dieser Test musste in einem Zentrallabor durchgeführt werden und das resezierte Tumorgewebe sollte innerhalb von 16 Wochen vor Randomisierung aber nach abgeschlossener CRT gewonnen worden sein. Die Patientinnen und Patienten wurden jedoch unabhängig von der PD-L1-Expression in die Studie eingeschlossen. Die Bestimmung der PD-L1-Expression erfolgte unter Verwendung eines DAKO-Immunhistochemie-Assays.

In die Studie CA209-577 wurden insgesamt 794 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 randomisiert einer Behandlung mit Nivolumab (N = 532) oder Placebo (N = 262) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Faktoren PD-L1-Status ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ oder unbestimmt / nicht auswertbar), pathologischer Lymphknoten-Status (\geq ypN1 vs. ypN0) und Histologie (Plattenepithelkarzinom vs. Adenokarzinom).

Die Behandlung mit Nivolumab im Interventionsarm erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation [14]. Eine Dosisanpassung war entsprechend nicht erlaubt, Therapieunterbrechungen aufgrund von Toxizität waren möglich und entsprachen weitgehend den Vorgaben der Fachinformation [14].

Die Behandlung der Studienpopulation erfolgte bis zum Auftreten eines Rezidivs, nicht akzeptabler Toxizität, Therapieabbruch nach ärztlicher Entscheidung oder Entscheidung der Patientinnen und Patienten oder bis zur regulären Beendigung der Studientherapie nach 1 Jahr. Ein Wechsel auf die Behandlung des jeweils anderen Studienarms war nicht vorgesehen.

Der primäre Endpunkt der Studie CA209-577 war das krankheitsfreie Überleben (DFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UEs).

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten festgelegt.

In der Studie CA209-577 wurde Placebo als Vergleichstherapie eingesetzt. Die Studie war nicht auf einen Vergleich mit beobachtendem Abwarten ausgelegt, dennoch ist die Studie für einen solchen Vergleich geeignet. Dies wird im Folgenden erläutert.

Folgende Untersuchungen wurden zur Bewertung des Gesundheitszustandes bzw. der Erkennung von Rezidiven in der Studie CA209-577 durchgeführt:

- gezielte körperliche Untersuchung, Erfassung von Gewicht und ECOG-PS sowie Erhebung von Laborparametern während der Behandlungsphase zu Beginn eines jeden Behandlungszyklus (siehe Tabelle 7) sowie zur Folgevisite 1 (30 Tage $[\pm 7 \text{ Tage}]$ nach letzter Dosis der Studienmedikation) und zur Folgevisite 2 (84 Tage $[\pm 7 \text{ Tage}]$ nach Folgevisite 1).
- Bildgebung (Computer- oder Magnetresonanztomografie) alle 12 Wochen während der ersten 2 Jahre, danach alle 6-12 Monate bis zum Auftreten eines Rezidivs oder maximal bis 5 Jahren nach Randomisierung.

Gemäß S3- und European Society for Medical Oncology (ESMO)-Leitlinie soll sich die Nachsorge auf Symptome, Ernährung und psychosoziale Unterstützung konzentrieren. Das Ziel ist die Lebensqualität beeinflussende Funktionsstörungen zu entdecken in Verbindung mit einem Rezidiv oder als benigne Komplikationen der Behandlung. Eine symptomorientierte Anamneseerhebung und körperliche Untersuchung werden als grundsätzlicher Bestandteil der Nachsorge beschrieben. In den ersten 6 Monaten sollten zudem regelmäßige Verlaufskontrollen des Ernährungsstatus einschließlich Diätberatung erfolgen [11-13]. Darüber hinaus werden in den Leitlinien keine konkreten Angaben bezüglich Häufigkeit oder Dauer bestimmter Untersuchungen im Rahmen der Nachsorge gemacht.

Die in der Studie CA209-577 durchgeführten Untersuchungen bilden die Leitlinien-Empfehlungen nicht vollständig ab. Insbesondere wird nicht auf Ernährungsberatung oder rehabilitierende Maßnahmen eingegangen. Dagegen erfolgte die Schnittbildgebung regelmäßig auch wenn diese in der S3- und ESMO Leitlinie nicht explizit vorgesehen ist. Trotz der Abweichungen von den Leitlinien-Empfehlungen wurden die Patientinnen und Patienten in der Studie CA209-577 insgesamt engmaschig und gezielt zur Erkennung des Gesundheitszustandes sowie von lokalen, regionalen und Fern-Rezidiven untersucht, sodass das Untersuchungsregime insgesamt als eine hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten angesehen wird.

Vorliegende Daten und Datenschnitte

Für die Studie CA209-577 liegen Ergebnisse zu 2 Datenschnitten vor:

- 1. Datenschnitt vom 03.07.2020: Gemäß Studienprotokoll geplante Interimsanalyse für den primären Endpunkt DFS nach dem Auftreten von 374 DFS-Ereignissen. Die finale Analyse für den Endpunkt DFS sollte nach mindestens 440 Ereignissen erfolgen. Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts waren 396 DFS-Ereignisse aufgetreten. Aufgrund der Überlegenheit wurde das Ergebnis der Interimsanalyse als finale Analyse betrachtet. Für den 1. Datenschnitt legt der pU im Dossier Daten zu allen patientenrelevanten Endpunkten, außer für das Gesamtüberleben vor. Für das Gesamtüberleben waren die Daten zum 1. Datenschnitt nach Aussage des pU noch „unreif“, sodass die Daten nicht entblindet wurden und für das Gesamtüberleben entsprechend noch keine Ergebnisse vorliegen. Die finale Analyse des Gesamtüberlebens ist nach 460 Todesfällen geplant. Gemäß des Bewertungsberichts der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) waren zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts insgesamt 228 Todesfälle aufgetreten. Die Auswertungen für den Endpunkt Gesamtüberleben werden für das Ende des 3. Quartals 2024 erwartet.

Das Fehlen der Daten zum Gesamtüberleben ist in der vorliegenden onkologischen Fragestellung nicht sachgerecht. Die Begründung des pU, dass die Daten noch „unreif“ seien, bezieht sich zudem nur auf den 1. Datenschnitt, nicht jedoch auf den auf Verlangen der EMA durchgeführten 2. Datenschnitt (siehe nächster Aufzählungspunkt). Der pU legt jedoch auch zu diesem 2. Datenschnitt keine Angaben zum Gesamtüberleben vor. Nach Studienprotokoll wäre die 1. Interimsanalyse zum Gesamtüberleben nach 299 Todesfällen vorgesehen. Es ist nicht nachvollziehbar, warum diesbezüglich keine Angaben vom pU gemacht werden. Die sich hieraus ergebenden Unsicherheiten werden bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt (siehe hierzu auch Abschnitt 2.4.3 und 2.5.2).

- 2. Datenschnitt von 18.02.2021: Zusätzliche explorative Analyse, die im Rahmen des Zulassungsverfahrens auf Verlangen der EMA durchgeführt wurde. Der pU gibt in Modul 4 P an, dass dieser 2. Datenschnitt nur für den Endpunkt DFS durchgeführt wurde und legt im Dossier für den 2. Datenschnitt nur Daten für das krankheitsfreie Überleben und die Rezidivrate vor.

Abweichend von der Vorgabe in der Dossievorlage [15] legt der pU für den 2. Datenschnitt keine Auswertungen für die weiteren patientenrelevanten Endpunkte vor. Dies hat der pU nicht ausreichend begründet. Die vorliegenden Auswertungen zum 1. Datenschnitt werden für die Endpunkte zum Gesundheitszustand, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen aus folgenden Gründen dennoch zur Bewertung herangezogen: Der zeitliche Abstand zwischen den beiden Datenschnitten ist mit ca. 7 Monaten relativ gering. Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts waren nur noch wenige Patientinnen und Patienten unter Behandlung (31 [5,8 %] vs. 19 [7,3 %] Patientinnen und Patienten) und ca. 75 % der Patientinnen und Patienten hatten die Folgevisite 2 (entspricht z. B. dem maximalen Erhebungszeitraum für die gesundheitsbezogene Lebensqualität) erreicht. Insgesamt wird daher

nicht davon ausgegangen, dass sich die Effekte für die genannten Endpunkte zwischen dem 1. und 2. Datenschnitt relevant ändern würden. Für das krankheitsfreie Überleben und die Rezidivrate werden, abweichend vom Vorgehen des pU, aufgrund der längeren Beobachtungsdauer ausschließlich die Daten vom 2. Datenschnitt herangezogen.

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 vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
CA209-577	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis maximal 5 Jahre nach Therapieende der letzten Patientin / des letzten Patienten
Morbidität	
Rezidive ^a	bis zum Auftreten eines Rezidivs, maximal bis 5 Jahre nach Therapieende der letzten Patientin / des letzten Patienten ^b
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	bis zu 2 Jahre nach letzter Dosis der Studienmedikation
gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-E) ^c	bis zu 128 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	100 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
<p>a. dargestellt über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben, umfasst die Ereignisse Lokalrezidiv, regionäres Rezidiv, Fernmetastasen sowie Tod ohne Rezidiv</p> <p>b. Regelmäßige Bildgebung zur Erfassung von Rezidiven erfolgte nur bis 5 Jahre nach erster Dosis.</p> <p>c. Die Ösophaguskarzinom-spezifische Subskala (ECS) wird bis zu 2 Jahre nach letzter Dosis der Studienmedikation erhoben. Diese ist allein nicht geeignet, die gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden (siehe Abschnitt 2.4.1).</p> <p>ECS: Ösophaguskarzinom-spezifische Subskala (Esophageal Cancer Subscale); FACT-E: Functional Assessment of Cancer Therapy – Esophageal; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala</p>	

Die Beobachtung des Gesundheitszustands erfolgte zwar nicht über den gesamten Studienzeitraum, aber über einen relevanten Zeitraum von bis zu 2 Jahre nach Abschluss der Behandlung.

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte der Kategorien gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich bis zu 128 Tage bzw. 100 Tage nach letzter Dosis) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten

Studienzeitraum bzw. 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.

Charakterisierung der Studienpopulation

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

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Nivolumab	Placebo
Charakteristikum	N^a = 532	N^a = 262
Kategorie		
Studie CA209-577		
Alter [Jahre], MW (SD)	61 (9)	60 (10)
Geschlecht [w / m], %	16 / 84	15 / 85
Abstammung, n (%)		
Kaukasisch	432 (81)	216 (82)
Schwarz	7 (1)	2 (1)
Asiatisch	83 (16)	34 (13)
Andere	10 (2)	10 (4)
Raucherstatus, n (%)		
Aktuell/Früher ^b	378 (71)	183 (70)
Nie	148 (28)	76 (29)
Unbekannt	6 (1)	3 (1)
ECOG-PS, n (%)		
0	308 (58)	156 (60)
1	224 (42)	106 (41)
Krankheitsstadium (UICC) ^c bei Erstdiagnose, n (%)		
II	179 (34)	99 (38)
III	351 (66)	163 (62)
Unbekannt	2 (< 1)	0 (0)
Lokalisation der Erkrankung bei Studieneintritt, n (%)		
Ösophaguskarzinom	311 (59)	151 (58)
Unteres Drittel	202 (38)	96 (37)
Mittleres Drittel	82 (15)	46 (18)
Oberes Drittel	27 (5)	9 (3)
Karzinom des gastroösophagealen Übergangs ^d	221 (42)	111 (42)
Typ I	91 (17)	49 (19)
Typ II	99 (19)	46 (18)
Typ III	26 (5)	14 (5)
Unbekannt	5 (1)	2 (1)
Histologie, n (%)		
Adenokarzinom	376 (71)	187 (71)
Plattenepithelkarzinom	155 (29)	75 (29)
Andere	1 (< 1)	0 (0)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Nivolumab N ^a = 532	Placebo N ^a = 262
Pathologischer Tumorstatus bei Studieneintritt, n (%)		
ypT0	31 (6)	16 (6)
ypT1/ypT2	202 (38)	106 (41)
ypT3/ypT4	296 (56)	140 (54)
Unbekannt	3 (1)	0 (0)
Pathologischer Lymphknotenstatus bei Studieneintritt, n (%)		
ypN0	227 (43)	109 (42)
≥ ypN1	305 (57)	152 (58)
Unbekannt	0 (0)	1 (< 1)
PD-L1-Tumor-Expressionsstatus zu Studienbeginn		
≥ 1 %	89 (17)	40 (15)
< 1 %	374 (70)	196 (75)
Unbestimmt/nicht auswertbar	69 (13)	26 (10)
Therapieabbruch ^{e, f} , n (% ^g)	272 (51)	142 (54)
Behandlungsphase abgeschlossen ^e , n (% ^g)	229 (43)	99 (38)
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. Einschließlich E-Zigaretten</p> <p>c. entspricht den Kriterien der AJCC-Klassifikation, die für den Studieneinschluss verwendet wurden (siehe Tabelle 6)</p> <p>d. Nach Siewert-Stein</p> <p>e. Angaben bezogen auf den 1. Datenschnitt vom 03.07.2020. Zum 2. Datenschnitt waren keine Patientinnen oder Patienten mehr unter Behandlung. 259 (48,7 %) Patientinnen und Patienten im Nivolumabarm und 115 (43,9 %) Patientinnen und Patienten im Kontrollarm haben die Behandlungsphase vollständig abgeschlossen.</p> <p>f. Die häufigsten Abbruchgründe waren das Wiederauftreten der Erkrankung (Nivolumab: 149 [28 %], Placebo: 113 [43 %]), gefolgt von Toxizität (Nivolumab: 57 [11 %], Placebo: 8 [3 %]). Prozentangaben entstammen eigener Berechnung.</p> <p>g. eigene Berechnung</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; 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; UICC: Union Internationale Contre le Cancer; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika zwischen den beiden Behandlungsarmen der Studie CA209-577 sind ausgeglichen. Die deutliche Mehrheit der Patientinnen und Patienten waren Männer und kaukasischer Abstammung. Im Mittel waren die Patientinnen und Patienten etwa 60 Jahre alt. Einen ECOG-PS von 0 wiesen ca. 59 % der Patientinnen und Patienten auf. Mit ca. 65 % befand sich der größere Anteil der Patientinnen und Patienten bei Erstdiagnose im Krankheitsstadium III. Der Großteil der Patientinnen und Patienten hatte ein Adenokarzinom (71 %), ein

Plattenepithelkarzinom hatten 29 %, wobei das Karzinom bei ca. 58 % im Bereich des Ösophagus und bei ca. 42 % im gastroösophagealen Übergang lokalisiert war. Die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch waren in beiden Behandlungsarmen das Wiederauftreten der Erkrankung (Nivolumabarm: 28 %; Kontrollarm: 43 %) gefolgt von Toxizität (Nivolumabarm: 11 %; Kontrollarm: 3 %), wobei sich die Häufigkeiten zwischen den Armen unterscheiden.

Angaben zum Studienverlauf

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

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie	Nivolumab N = 532	Placebo N = 262
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
CA209-577		
Behandlungsdauer ^a [Monate]		
Median [Min; Max]	10,14 [< 0,1; 14,2]	8,99 [< 0,1; 15,0]
Mittelwert (SD)	7,58 (k. A.)	7,64 (k. A.)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max] ^b	24,41 [6,2; 44,9]	24,51 [7,8; 42,8]
Gesamtüberleben	es liegen keine Daten vor ^c	
Morbidität	k. A.	
gesundheitsbezogene Lebensqualität	k. A.	
Nebenwirkungen	k. A.	
a. bezogen auf Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Nivolumabarm N = 532; Kontrollarm N = 260)		
b. Zeit zwischen Randomisierung und 1. Datenschnitt (03.07.2020)		
c. Es liegen keine Daten zum Gesamtüberleben vor. Nach Angabe des pU in Modul 4 P waren die Ergebnisse der Interimsanalyse zum Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts vom 03.07.2020 noch „unreif“ und wurden nicht entblindet		
k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung;		

Die mediane Behandlungsdauer war im Nivolumabarm der Studie CA209-577 mit 10,14 Monaten nur wenig länger als im Kontrollarm mit 8,99 Monaten. Angaben zur medianen Beobachtungsdauer liegen nur für die Zeit zwischen Randomisierung und dem 1. Datenschnitt vor. Diese ist zwischen den Behandlungsarmen sehr ähnlich. Der pU macht in Modul 4 P seines Dossiers allerdings keine Angaben zur endpunktspezifischen Beobachtungsdauer.

Angaben zu Folgetherapien

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

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ($\geq 1\%$ der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm)– RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie Regime Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Nivolumab N = 532	Placebo N = 262
CA209-577		
Gesamt ^a	157 (29,5)	111 (42,4)
Strahlentherapie	43 (8,1)	41 (15,6)
chirurgischer Eingriff	28 (5,3)	20 (7,6)
systemische Therapie	125 (23,5)	89 (34,0)
Immuntherapie	4 (0,8)	19 (7,3)
Anti-PD-1	4 (0,8)	17 (6,5)
experimentelle antineoplastische Wirkstoffe ^b	0 (0)	3 (1,1)
Nivolumab	3 (0,6)	8 (3,1)
Pembrolizumab	1 (0,2)	7 (2,7)
zielgerichtete Therapie	13 (2,4)	11 (4,2)
Ramucirumab	13 (2,4)	9 (3,4)
Chemotherapie	123 (23,1)	85 (32,4)
Capecitabin	20 (3,8)	20 (7,6)
Carboplatin	7 (1,3)	9 (3,4)
Cisplatin	27 (5,1)	13 (5,0)
Docetaxel	13 (2,4)	7 (2,7)
Fluorouracil	80 (15,0)	50 (19,1)
Fluorouracil/Leucovorin/Oxaliplatin	7 (1,3)	8 (3,1)
Gimeracil/Oteracil/Tegafur	7 (1,3)	3 (1,1)
Irinotecan	20 (3,8)	11 (4,2)
Oxaliplatin	71 (13,3)	50 (19,1)
Paclitaxel	32 (6,0)	23 (8,8)
Trastuzumab	10 (1,9)	12 (4,6)
nicht zugeordnet	52 (9,8)	38 (14,5)
Folinsäure	6 (1,1)	1 (0,4)
Leucovorin	30 (5,6)	24 (9,2)
<p>a. Die Patientin / der Patient kann mehr als eine Art von Folgetherapie erhalten haben. Eine nachfolgende Therapie wurde definiert als begonnene Therapie.</p> <p>b. Gemäß der Angaben des pU umfasst dies Pembrolizumab vs. Placebo sowie Sintilimab. Es wird davon ausgegangen, dass Pembrolizumab im Vergleich mit Placebo im Rahmen einer RCT verabreicht wurde und es nicht bestimmbar ist, in welchen Behandlungsarm die Patientinnen und Patienten randomisiert wurden.</p> <p>n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-1: Programmed Cell Death 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Folgetherapien waren für Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen nach Wiederauftreten der Erkrankung ohne Einschränkungen erlaubt. Insgesamt erhielten zum

1. Datenschnitt 29,5 % der Patientinnen und Patienten im Nivolumabarm und 42,4 % der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm eine antineoplastische Folgetherapie. In beiden Studienarmen war eine systemische Therapie die häufigste Folgetherapie (Nivolumabarm: 23,5 %; Kontrollarm: 34,0 %). Davon erhielten 23,1 % der Patientinnen und Patienten im Nivolumabarm bzw. 32,4 % im Kontrollarm eine Chemotherapie, wobei Fluorouracil und Oxaliplatin die am häufigsten eingesetzten Wirkstoffe waren. Eine Strahlentherapie wurde bei 8,1 % der Patientinnen und Patienten im Nivolumabarm und bei 15,6 % im Kontrollarm als Folgetherapie eingesetzt. Leitlinien empfehlen für die Palliativtherapie eine systemische Chemotherapie. Eine Strahlentherapie (z. B. eine perkutane Strahlentherapie oder Brachytherapie) stellt ebenfalls eine Option dar [11-13]. Insgesamt stehen die in der Studie CA209-577 eingesetzten Folgetherapien im Einklang mit den Empfehlungen der Leitlinien.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

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

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
CA209-577	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie CA209-577 als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU sind die Ergebnisse der Studie CA209-577 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Er begründet diese Einschätzung vor allem mit der guten Vergleichbarkeit des Erkrankungsalters und der Geschlechterverteilung (höherer Anteil an Männern), sowie mit einem hohen Anteil an Patientinnen und Patienten mit kaukasischer Abstammung, dem Raucherstatus und den Empfehlungen deutscher Leitlinien bezüglich neoadjuvanter CRT im Stadium II und III.

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
 - Rezidive
 - 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 UEs (SUEs und schwere UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 P) 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 vs. Placebo

Studie	Endpunkte										
	Gesamtüberleben	Rezidive ^a	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-E)	SUEs	Schwere UE ^s ^b	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte SUEs ^c	Immunvermittelte schwere UE ^s ^{b, c}	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UE ^s ^b)	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UE ^s ^b)
CA209-577	nein ^d	ja ^c	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a. dargestellt über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben, umfasst die Ereignisse Lokalrezidiv, regionäres Rezidiv, Fernmetastasen sowie Tod ohne Rezidiv</p> <p>b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>c. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung der pU spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt spezifische unerwünschte Ereignisse („select UE“).</p> <p>d. Es liegen keine Daten zum Gesamtüberleben vor. Nach Angabe des pU in Modul 4 P waren die Ergebnisse der Interimsanalyse zum Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts vom 03.07.2020 noch „unreif“ und wurden nicht entblindet.</p> <p>e. Es werden die Daten zum 2. Datenschnitt (18.02.2021) herangezogen.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-E: Functional Assessment of Cancer Therapy – Esophageal; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>											

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

- Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie während der Behandlungsphase bis einschließlich der Folgevisite 2 (maximal 128 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation) der FACT-E erhoben. Dieser umfasst den FACT-General (FACT-G) und die Ösophaguskarzinom-spezifische Subskala (ECS). Im anschließenden Überlebens-Follow-Up wurde nur noch der FACT-G7 (eine verkürzte Version des FACT-G) und die ECS, aber nicht mehr der vollständige FACT-E, erhoben. FACT-G7 und ECS sind jedoch nicht geeignet das komplexe Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abzubilden. Es werden daher für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ausschließlich die Daten zum FACT-E Gesamtscore betrachtet.

- Der pU legt in Modul 4 P für die EQ-5D VAS und den FACT-E Responderanalysen über die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung vor. Der pU definiert die dauerhafte Verschlechterung für beide Endpunkte als Verschlechterung um mindestens die Responseschwelle ausgehend vom Ausgangswert und ohne anschließende Verbesserung zurück auf einen Wert oberhalb der Responseschwelle. Der pU führt im Dossier aus, dass sich die Definition dauerhaft auf alle weiteren Folgewerte bezieht. Patientinnen und Patienten, für die nach der erstmaligen Verschlechterung keine Daten mehr vorlagen, wurden als dauerhaft verschlechtert gewertet. Der pU gibt für beide Endpunkte allerdings nicht an wie viele Patientinnen und Patienten je Behandlungsarm mit einer erstmaligen Verschlechterung ohne weitere Daten als dauerhaft verschlechtert gewertet wurden.

Der pU macht in Modul 4 P seines Dossiers keine Angaben zur endpunktspezifischen Beobachtungsdauer. Da auf Basis der vorliegenden Angaben zur Behandlungs- und Beobachtungszeit (Tabelle 10), zur geplanten Nachbeobachtung (Tabelle 8) sowie aufgrund der zwischen den Armen vergleichbaren Rücklaufquoten der Fragebogen davon ausgegangen wird, dass die medianen Beobachtungsdauern für die EQ-5D VAS und den FACT-E zwischen den Behandlungsarmen hinreichend vergleichbar sind, werden die Ergebnisse der Responderanalysen über die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung dennoch für die Nutzenbewertung herangezogen. Die bestehende Unsicherheit hinsichtlich des Anteils der Patientinnen und Patienten, die mit einer erstmaligen Verschlechterung und danach fehlenden Erhebungen als dauerhaft verschlechtert gewertet wurden, wird bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.4.2).

- Für beide Endpunkte legt der pU Auswertungen zu verschiedenen Responseschwellen vor. Für die EQ-5D VAS sind dies Auswertungen zu den Responseschwellen von ≥ 7 Punkten, ≥ 10 Punkten und zu 15 % der Skalenspannweite (15 Punkte, Skalenspannweite 0–100). Für den FACT-E Gesamtscore legt er Auswertungen zu den Responseschwellen von $\geq 9,5$ Punkten, $\geq 13,1$ Punkte und zu 15 % der Skalenspannweite (26,4 Punkte, Skalenspannweite 0–176) vor. Die Responseschwelle von 15 % wurde jeweils post hoc ausgewertet. Das in den vom pU vorgelegten Auswertungen verwendete Responsekriterium von 15 % der jeweiligen Skalenspannweite entspricht den in den Allgemeinen Methoden des Instituts [16] beschriebenen Kriterien für Responsekriterien, die hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbilden. Daher werden die Auswertungen dieser Responseschwelle jeweils zur Nutzenbewertung herangezogen. Die weiteren vom pU vorgelegten Responderanalysen zum EQ-5D VAS mit einer Responseschwelle von ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkten sind in Anhang E ergänzend dargestellt.

Anmerkungen zu Endpunkten zu den Nebenwirkungen

- Der pU legt für alle Endpunkte zu den Nebenwirkungen Ereigniszeitanalysen vor. Die Betrachtung von Ereigniszeitanalysen ist insbesondere bei Gruppenvergleichen mit unterschiedlichen mittleren Beobachtungsdauern relevant [16]. In der vorliegenden

Situation wird aufgrund der vergleichbaren Behandlungsdauern (siehe Tabelle 10) allerdings davon ausgegangen, dass die Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen ebenfalls vergleichbar sind. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen ist primär relevant, bei wie vielen Patientinnen und Patienten ein Ereignis aufgetreten ist. Zudem können sich bei der Betrachtung der Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses Effekte auch allein aufgrund eines früheren oder späteren Auftretens des Ereignisses und nicht auf Basis der Anteile ergeben. Aus diesem Grund wird in der vorliegenden Bewertung das relative Risiko herangezogen.

- Immunvermittelte UEs: Der pU legt in Anhang 4 G des Dossiers ergänzend Analysen zu im statistischen Analyseplan prädefinierten UEs von besonderem Interesse (immunvermittelte UEs [„imUEs“], spezifische UEs [„select UEs“] und weitere UEs von besonderem Interesse [„OESIs“]) vor. Darüber hinaus liegen für diese Endpunkte Auswertungen zu schweren Ereignissen (operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3) und schwerwiegenden Ereignissen 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 den 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 er 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 schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) als auch SUEs betrachtet. Eine Auflistung der in der Studie CA209-577 aufgetretenen Kategorien immunvermittelter UEs, schwerer immunvermittelter UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und immunvermittelter SUEs 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 vs. Placebo

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtüberleben	Rezidive ^a	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-E)	SUEs	Schwere UE ^s ^b	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte SUEs ^c	Immunvermittelte schwere UE ^s ^{b,c}	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UE ^s ^b)	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UE ^s ^b)
CA209-577	N	– ^d	N ^c	H ^f	H ^f	H ^g	H ^g	N ^h	H ^g	H ^g	H ^g	H ^g
<p>a. dargestellt über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben, umfasst die Ereignisse Lokalrezidiv, regionäres Rezidiv, Fernmetastasen sowie Tod ohne Rezidiv</p> <p>b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>c. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung der pU spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt „spezifische unerwünschte Ereignisse“ („select UE“).</p> <p>d. Es liegen keine Daten zum Gesamtüberleben vor. Nach Angabe des pU in Modul 4 P waren die Ergebnisse der Interimsanalyse zum Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts vom 03.07.2020 noch „unreif“ und wurden nicht entblindet.</p> <p>e. Es werden die Daten zum 2. Datenschnitt (18.02.2021) herangezogen</p> <p>f. Für die Operationalisierung „dauerhafte Verschlechterung“ ist nicht abzuschätzen, wie viele Patienten mit einer erstmaligen Verschlechterung ohne weitere Daten als dauerhaft verschlechtert gewertet wurden; zudem im Studienverlauf sinkender Rücklauf von Fragebogen</p> <p>g. Unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen</p> <p>h. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UEs von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe folgenden Fließtext).</p> <p>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; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>												

Das Verzerrungspotenzial des Ergebnisses zum Endpunkt Rezidive wird als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-E) wird als hoch bewertet. Bei den Patientinnen und Patienten, die in die Auswertung eingingen, lag ein sinkender Rücklauf von Fragebogen vor. Auch fehlt die Information zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit erstmaliger Verschlechterung und anschließend fehlenden Erhebungen, die als dauerhaft verschlechtert gewertet wurden. Es kann nicht abgeschätzt werden, ob dies zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen ist (siehe auch Abschnitt 2.4.1).

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten SUEs, schwere UEs (Gesamtrate und spezifische UEs) sowie immunvermittelte SUEs / schwere UEs wird als hoch bewertet. Bei

den genannten Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen liegen aufgrund der an die Behandlungsdauer geknüpften Nachbeobachtung und eines möglichen Zusammenhangs zwischen Endpunkt und Therapieabbruchgrund unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor.

Für die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials ist für den Endpunkt Abbruch wegen UEs dabei die Ergebnissicherheit eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch geführt hätten, auftreten können, das Kriterium Abbruch für diese jedoch nicht mehr erfassbar ist. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 und Tabelle 16 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Nivolumab mit Placebo bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Karzinomen des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter CRT zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Ereigniszeitanalysen zum Endpunkt EQ-5D VAS mit den Responsekriterien ≥ 7 und ≥ 10 Punkte sind in Anhang E dargestellt.

Die vorliegenden Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen sind in Anhang B dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen zur EQ-5D VAS und zum FACT-E mit der Responseschwelle von 15 % der jeweiligen Skalenspannweite legt der pU nicht vor. Tabellen zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs sind in Anhang C dargestellt. Eine Auflistung der aufgetretenen Kategorien immunvermittelter UEs, schwerer immunvermittelter UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und immunvermittelter SUEs ist zur Information ergänzend in Anhang D dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Nivolumab		Placebo		Nivolumab vs. Placebo HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	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 (%)	
CA209-577					
Mortalität					
Gesamtüberleben	es liegen keine Daten vor ^b				
Morbidität					
Rezidive					
Rezidivrate ^{c, d}	532	– 268 (50,4)	262	– 171 (65,3)	RR: 0,77 [0,69; 0,87] ^e ; < 0,001 ^f
Lokalrezidiv	532	– 36 (6,8)	262	– 23 (8,8)	–
Regionäres Rezidiv	532	– 34 (6,4)	262	– 25 (9,5)	–
Fernmetastasen	532	– 169 (31,8)	262	– 113 (43,1)	–
Tod ohne Rezidiv	532	– 29 (5,5)	262	– 10 (3,8)	–
Krankheitsfreies Überleben ^c	532	22,41 [16,95; 33,64] 268 (50,4)	262	10,35 [8,31; 13,93] 171 (65,3)	0,67 [0,55; 0,81]; < 0,001
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^g	532	39,10 [36,47; n. b.] 85 (16,0)	262	n. e. [35,61; n. b.] 37 (14,1)	1,11 [0,75; 1,64]; 0,607 ^h
gesundheitsbezogene Lebensqualität					
FACT-E ^g	532	n. e. [n. b.; n. b.] 38 (7,1)	262	n. e. [n. b.; n. b.] 20 (7,6)	0,98 [0,57; 1,68]; 0,933 ^h
<i>EWB</i> (ergänzend dargestellt)	532	16,95 [16,13; n. b.] 84 (15,8)	262	n. e. [15,74; n. b.] 36 (13,7)	1,22 [0,82; 1,81]
<i>SWB</i> (ergänzend dargestellt)	532	n. e. [n. b.; n. b.] 64 (12,0)	262	n. e. [15,70; n. b.] 32 (12,2)	0,98 [0,64; 1,52]
<i>PWB</i> (ergänzend dargestellt)	532	n. e. [15,90; n. b.] 80 (15,0)	262	n. e. [15,74; n. b.] 39 (14,9)	1,07 [0,73; 1,57]
<i>FWB</i> (ergänzend dargestellt)	532	16,43 [16,13; n. b.] 81 (15,2)	262	n. e. [16,13; n. b.] 36 (13,7)	1,09 [0,73; 1,62]
<i>ECS</i> (ergänzend dargestellt)				k. A. ⁱ	

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab		Placebo		Nivolumab vs. Placebo HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	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. HR und KI aus stratifiziertem Cox-Modell, p-Wert aus Log-Rank-Test, stratifiziert nach PD-L1-Status ($\geq 1\%$, $< 1\%$ oder unbestimmt/nicht auswertbar), Pathologischer Lymphknoten-Status (positiv [\geq ypN1], negativ [ypN0]) und Histologie (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom) gemäß IRT</p> <p>b. Nach Angabe des pU in Modul 4 P waren die Ergebnisse der Interimsanalyse zum Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts vom 03.07.2020 noch „unreif“ und wurden nicht entblindet.</p> <p>c. es werden die Daten zum 2. Datenschnitt (18.02.2021) herangezogen</p> <p>d. Anteil an Patientinnen und Patienten, Einzelkomponenten sind in den darunterliegenden Zeilen dargestellt</p> <p>e. basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel Methode stratifiziert nach PD-L1-Status ($\geq 1\%$, $< 1\%$ oder unbestimmt/nicht auswertbar), Pathologischer Lymphknoten-Status (positiv [\geq ypN1], negativ [ypN0]) und Histologie (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom) gemäß IRT</p> <p>f. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [17]])</p> <p>g. Auswertungen zur Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung, definiert als eine Abnahme des Scores um 15 % der Skalenspannweite (EQ-5D VAS: 0 bis 100; FACT-E: 0-176)</p> <p>h. p-Wert aus Cox-Modell, stratifiziert nach PD-L1-Status ($\geq 1\%$, $< 1\%$ oder unbestimmt/nicht auswertbar), Pathologischer Lymphknoten-Status (positiv (\geq ypN1), negativ (ypN0)) und Histologie (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom) mit dem Baseline-Wert als Kovariate</p> <p>i. Der pU legt für diese Subskala keine Auswertungen zur Folgevisite 2 vor.</p> <p>ECS: Ösophaguskarzinom-spezifische Subskala (Esophageal Cancer Subscale); EWB: Emotionales Wohlbefinden (Emotional Well-Being); FACT-E: Functional Assessment of Cancer Therapy – Esophageal; FWB; Funktionales Wohlbefinden (Functional Well-Being); IRT: Interactive Response Technology; HR: Hazard Ratio; 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 (Physical Well-Being); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SWB: Soziales Wohlbefinden (Social Well-Being)</p>					

Tabelle 16: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab		Placebo		Nivolumab vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
CA209-577					
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt) ^b	532	511 (96,1)	260	241 (92,7)	–
SUEs ^b	532	173 (32,5)	260	81 (31,2)	0,99 [0,82; 1,21]; 0,961
schwere UEs ^{b, c}	532	214 (40,2)	260	94 (36,2)	1,04 [0,87; 1,23]; 0,736
Abbruch wegen UEs ^b	532	73 (13,7)	260	15 (5,8)	2,38 [1,39; 4,06]; < 0,001
immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt)	532	375 (70,5)	260	142 (54,6)	–
immunvermittelte SUEs	532	34 (6,4)	260	8 (3,1)	2,08 [0,98; 4,42]; 0,052
immunvermittelte schwere UEs ^c	532	48 (9,0)	260	14 (5,4)	1,68 [0,94; 2,98]; 0,078
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs ^c)	532	40 (7,5)	260	8 (3,1)	2,44 [1,16; 5,14]; 0,014
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs ^c)	532	17 (3,2)	260	2 (0,8)	4,15 [0,97; 17,85]; 0,037
a. Eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [17]. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden					
b. ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung					
c. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3					
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); SUE: schwerwiegendes unerwünschte Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für den Endpunkt Rezidive maximal ein Hinweis auf und für alle anderen Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials bzw. für den Endpunkt Abbruch wegen UEs aufgrund einer eingeschränkten Ergebnissicherheit maximal Anhaltspunkte für, beispielsweise einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Es liegen keine Daten zum Gesamtüberleben vor. Nach Angabe des pU in Modul 4 P waren die Ergebnisse der Interimsanalyse zum Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts vom 03.07.2020 noch „unreif“ und wurden nicht entblindet. Für den 2. Datenschnitt trifft der pU diesbezüglich keine Aussage, legt jedoch ebenfalls keine Auswertungen zum Gesamtüberleben

vor. Dies ist in der vorliegenden Situation nicht sachgerecht. Zudem ist die Aussage des pU zur nicht erfolgten Entblindung der Daten zum Gesamtüberleben nicht vollständig nachvollziehbar, da in die Rezidivrate auch das Ereignis „Tod ohne Rezidiv“ eingeht, wofür entblindete Daten pro Behandlungsarm vorliegen.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Rezidive

Operationalisierung

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird für den Endpunkt Rezidive der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv und zusätzlich auch die Zeit bis zum Wiederauftreten der Erkrankung herangezogen.

Ergebnis

Für den Endpunkt Rezidive (operationalisiert über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben) zeigt sich für beide Operationalisierungen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wird die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15 Punkte (Skalenspannweite 0–100) betrachtet. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem krankheitsspezifischen Instrument FACT-E erfasst. Es wird die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des FACT-E Gesamtscores um 15 % der Skalenspannweite (Skalenspannweite 0–176) betrachtet. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, 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 Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, 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 im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten.

Spezifische UEs

immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs

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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs)

Für die Endpunkte Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs) sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nivolumab im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Bewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- pathologischer Lymphknotenstatus (ypN0 [negativ] vs. ≥ ypN1 [positiv] vs. unbekannt)

Die ausgewählten Merkmale waren a priori definiert. Subgruppenanalysen waren in der Studie CA209-577 nur für das krankheitsfreie Überleben und Gesamtüberleben prädefiniert, sowie teilweise für Endpunkte zu den Nebenwirkungen. Im Dossier liegen zu den Endpunkten Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-E) zur Responseschwelle von 15 % der jeweiligen Skalenspannweite keine Interaktionstests und Subgruppenanalysen vor. Für die immunvermittelten schweren UEs sowie die immunvermittelten SUEs liegen ebenfalls keine Subgruppenanalysen vor.

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 [16].

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 17).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Morbidität und Nebenwirkungen

Für die Endpunkte Rezidive und Abbruch wegen UEs geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

Der Endpunkt Rezidive wird als schwerwiegend / schwer angesehen. Zum einen kann ein Wiederauftreten der Krebserkrankung lebensbedrohend sein, bzw. zeigt ein Rezidiv, dass der Versuch der Heilung einer potenziell lebensbedrohenden Erkrankung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Zum anderen geht das Ereignis Tod ohne Rezidiv als Komponente in den Endpunkt Rezidive ein. Diese Einordnung stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

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

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten(mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab vs. Placebo Mediane der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	es liegen keine Daten vor ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Rezidive		Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,75 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Rezidivrate	50,4 % vs. 65,3 % RR: 0,77 [0,69; 0,87] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
Krankheitsfreies Überleben	22,41 vs. 10,35 Monate HR: 0,67 [0,55; 0,81] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	39,10 vs. n. e. Monate HR: 1,11 [0,75; 1,64] p = 0,607	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
FACT-E	n. e. vs. N. e. HR: 0,98 [0,57; 1,68] p = 0,933	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	32,5 % vs. 31,2 % RR: 0,99 [0,82; 1,21] p = 0,961	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	40,2 % vs. 36,2 % RR: 1,04 [0,87; 1,23] p = 0,736	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	13,7 % vs. 5,8 % RR: 2,38 [1,39; 4,06] RR: 0,42 [0,25; 0,72] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,75$, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
immunvermittelte SUEs	6,4 % vs. 3,1 % RR: 2,08 [0,98; 4,42] p = 0,052	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte schwere UEs	9,0 % vs. 5,4 % RR: 1,68 [0,94; 2,98] p = 0,078	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten(mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab vs. Placebo Mediane der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs)	7,5 % vs. 3,1 % RR: 2,44 [1,16; 5,14] RR: 0,41 [0,19; 0,86] ^d p = 0,014 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,75 \leq KI_o < 0,90$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs)	3,2 % vs. 0,8 % RR: 4,15 [0,97; 17,85] RR: 0,24 [0,06; 1,03] ^d p = 0,037 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden ^e , Ausmaß: gering ^f
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. Nach Angabe des pU in Modul 4 P waren die Ergebnisse der Interimsanalyse zum Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts vom 03.07.2020 noch „unreif“ und wurden nicht entblindet</p> <p>d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>e. Für die Ableitung des Zusatznutzens ist das Ergebnis des statistischen Tests maßgeblich</p> <p>f. 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; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten

Positive Effekte	Negative Effekte
Morbidity schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ Rezidive: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	
	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
Es liegen keine Daten zum Gesamtüberleben vor. Nach Angabe des pU in Modul 4 P waren die Ergebnisse der Interimsanalyse zum Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts vom 03.07.2020 noch „unreif“ und wurden nicht entblindet.	
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich positive und negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes, mit der Wahrscheinlichkeit eines Hinweises bei dem positiven Effekt und jeweils einem Anhaltspunkt bei den negativen Effekten.

Ein positiver Effekt für Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten zeigt sich für den Endpunkt Rezidive mit dem Ausmaß beträchtlich. Demgegenüber stehen negative Effekte für Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen. Hier zeigt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ein höherer Schaden von erheblichem Ausmaß. Für die 2 spezifischen UEs liegt für 1 ein höherer Schaden von geringem und für 1 von beträchtlichem Ausmaß vor.

Zum Gesamtüberleben liegen keine Daten vor. Das Gesamtüberleben der Patientinnen und Patienten ist in der vorliegenden onkologischen Indikation jedoch von besonderer Bedeutung. Das Fehlen dieser Daten ist in der vorliegenden Situation nicht sachgerecht und vom pU nicht ausreichend begründet. Es ist allerdings davon auszugehen, dass die Ergebnisse zum Gesamtüberleben nur dann einen Einfluss auf die Gesamtaussage zum Zusatznutzen haben würden, wenn sich ein Nachteil von Nivolumab zeigen würde. Auf Basis der verfügbaren Informationen (z. B. Ergebnisse zu SUEs, Angaben zu Folgetherapien) ergeben sich keine Anhaltspunkte dafür, dass ein solcher Nachteil im Vergleich zu beobachtendem Abwarten zu erwarten ist. Auch die EMA beschreibt in ihrem Bewertungsbericht, dass sie einen nachteiligen Effekt von Nivolumab im Gesamtüberleben für sehr unwahrscheinlich hält [9]. Die sich hieraus ergebenden Unsicherheiten werden in der Abwägung zum Zusatznutzen berücksichtigt und führen zusammen mit den negativen Effekten zu einer Herabstufung des Ausmaßes.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter CRT einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.

Tabelle 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Adjuvante Behandlung der Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie ^b .	beobachtendes Abwarten	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ^c
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In die Studie CA209-577 wurden sowohl Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom als auch mit einem Plattenepithelkarzinom in den Stadien II und III (per AJCC 7. Edition) nach neoadjuvanter Chemoradiotherapie mit R0-Resektion und pathologischer Resterkrankung eingeschlossen. Da nur Patientinnen und Patienten mit vollständiger Resektion eingeschlossen wurden, geht der G-BA davon aus, dass Patientinnen und Patienten mit \geq R1-Resektion nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind.</p> <p>c. In die Studie CA209-577 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 \geq 2 übertragen werden können.</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der basierend auf den Ergebnissen der Studie CA209-577 für Patientinnen und Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter CRT einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten ableitet.

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 P, Abschnitt 3.2)

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Nivolumab. Demnach ist Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet zur adjuvanten Behandlung der Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter CRT indiziert [14].

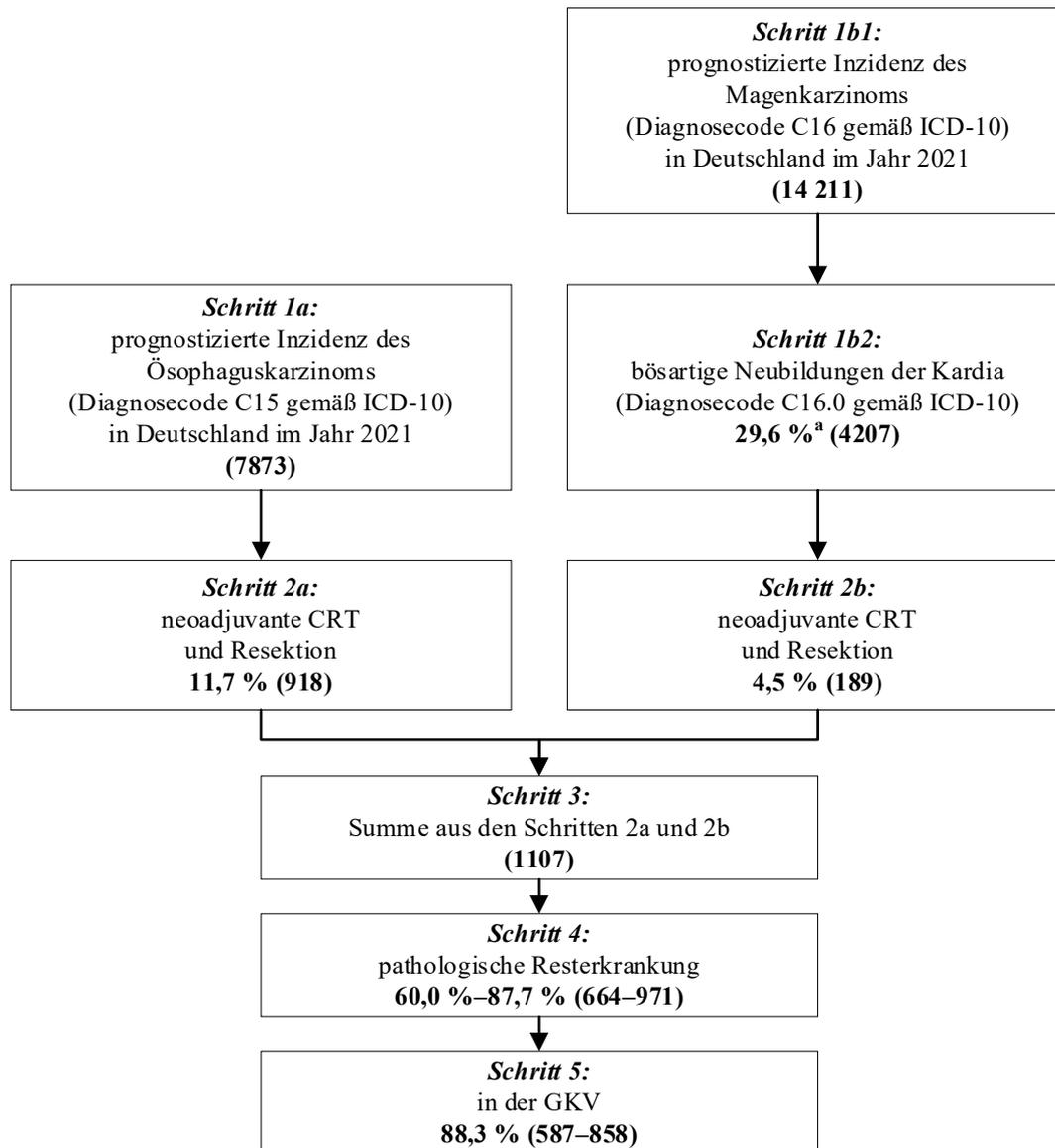
Wegen der Indikation von Nivolumab zur adjuvanten Behandlung geht der pU davon aus, dass Patientinnen und Patienten mit \geq R1-Resektion nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind. Dies ist plausibel, da gemäß S3-Leitlinie [13] eine inkomplette Resektion des Primärtumors einen Tumorrückfall nach sich ziehen wird, also als palliativ anzusehen ist. Auch in die Zulassungsstudie CA209-577 wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit R0-Resektion eingeschlossen [4]. Der pU berücksichtigt diese Einschränkung zwar bei der Charakterisierung der Zielpopulation, nicht jedoch bei der Herleitung der Patientenzahlen (siehe Abschnitt 3.1.3).

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU haben Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet eine schlechte Prognose und keine weiteren Therapieoptionen. Aus diesem Grund bestehe für diese Patientinnen und Patienten ein dringender therapeutischer Bedarf.

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

a. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU

CRT: Chemoradiotherapie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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

Schritt 1a: prognostizierte Inzidenz des Ösophaguskarzinoms in Deutschland im Jahr 2021

Der pU entnimmt zunächst der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI) mit Datenstand vom 16.03.2021 [18] die geschlechtsspezifische Inzidenz des Ösophaguskarzinoms als rohe Rate pro 100 000 Einwohner in Deutschland für die Jahre 2005 bis 2017. Für das Jahr 2020 entnimmt er die entsprechenden Angaben (damalige

Prognosen) einer gemeinsamen Veröffentlichung des RKI und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. aus dem Jahr 2019 [19]. Die Angaben basieren auf dem Diagnosecode C15 (Bösartige Neubildung des Ösophagus) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10).

Anschließend prognostiziert der pU mittels linearer Regression für das Jahr 2021 eine Inzidenz des Ösophaguskarzinoms von 4,2 pro 100 000 Frauen und 14,8 pro 100 000 Männer in Deutschland.

Durch Multiplikation der Inzidenzraten mit den vom Statistischen Bundesamt für das Jahr 2021 durch das Schätzverfahren G1-L2-W2 vorausgerechneten Bevölkerungszahlen [20] prognostiziert der pU eine Inzidenz von 1762 Patientinnen und 6111 Patienten. Insgesamt ergibt sich somit in Summe eine Anzahl von 7873 neu an einem Ösophaguskarzinom erkrankten Patientinnen und Patienten.

Schritt 1b1: prognostizierte Inzidenz des Magenkarzinoms in Deutschland im Jahr 2021

Das Vorgehen des pU zu diesem Schritt entspricht dem Vorgehen zu Schritt 1a, wobei der pU für die Inzidenz des Magenkarzinoms (Diagnosecode C16 [Bösartige Neubildung des Magens] gemäß ICD-10) die Angaben erst ab dem Jahr 2013 berücksichtigt [18,19].

Der pU prognostiziert mittels linearer Regression für das Jahr 2021 eine Inzidenz des Magenkarzinoms von 12,4 pro 100 000 Frauen und 21,7 pro 100 000 Männer in Deutschland und somit – der Hochrechnung in Schritt 1a entsprechend – eine Anzahl von 5254 Patientinnen und 8957 Patienten (Summe: 14 211 Patientinnen und Patienten), die neu an einem Magenkarzinom erkranken.

Schritt 1b2: Patientinnen und Patienten mit bösartigen Neubildungen der Kardia

Der pU operationalisiert Karzinome des gastroösophagealen Übergangs über den Diagnosecode C16.0 (Bösartige Neubildung: Kardia).

Der pU entnimmt einer Auswertung des ZfKD [21] für den Diagnosecode C16 Anteilswerte für den Diagnosecode C16.0 von 17 % für Patientinnen und 37 % für Patienten im Zeitraum der Jahre 2015 und 2016. Anschließend multipliziert der pU den jeweiligen Anteilswert mit der zugehörigen Anzahl an Patientinnen bzw. Patienten aus Schritt 1b1. Das Ergebnis (4207 Patientinnen und Patienten) entspricht einem Anteilswert von 29,6 % (eigene Berechnung) am Ergebnis aus Schritt 1b1.

Schritt 2a: von Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom diejenigen mit neoadjuvanter CRT und Resektion

Für Patientinnen und Patienten mit neoadjuvanter CRT und Resektion liegen dem pU zum Ösophaguskarzinom Anteilswerte getrennt nach histologischem Typ vor (Plattenepithelkarzinom bzw. Adenokarzinom, siehe nächsten Absatz). Daher teilt der pU

zunächst die Patientinnen und Patienten aus Schritt 1a nach histologischem Typ auf. Auf Basis einer Auswertung des ZfKD [22] von Daten der Jahre 2015 und 2016 berechnet der pU Anteilswerte für das Plattenepithelkarzinom (Patientinnen: 62,2 %; Patienten: 47,3 %) und für das Adenokarzinom (Patientinnen: 37,8 %; Patienten: 52,7 %) und multipliziert den jeweiligen Anteilswert mit der zugehörigen Anzahl an Patientinnen bzw. Patienten aus Schritt 1a. Anschließend bildet der pU je histologischem Typ (Plattenepithelkarzinom bzw. Adenokarzinom) die Summe der Anzahl an Patientinnen und Patienten.

Für die Anteilswerte zu neoadjuvanter CRT und Resektion zieht der pU eine Registeranalyse der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) [23] heran, die auf Daten von 36 647 Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom und 18 058 Patientinnen und Patienten mit Karzinomen der Kardia im Zeitraum der Jahre 2000 bis 2018 basiert. Aus Abbildungen zur Verteilung von Behandlungen des fortgeschrittenen Tumorleidens berechnet der pU für Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom einen Anteilswert von 16,1 % für das Plattenepithelkarzinom und 7,1 % für das Adenokarzinom im Jahr 2018. Der pU multipliziert den jeweiligen Anteilswert mit der zugehörigen Anzahl an Patientinnen und Patienten (siehe vorigen Absatz) und bildet anschließend die Summe über beide histologischen Typen. Das Ergebnis (918 Patientinnen und Patienten) entspricht einem Anteilswert von 11,7 % am Ergebnis aus Schritt 1a.

Schritt 2b: von Patientinnen und Patienten mit bösartigen Neubildungen der Kardia diejenigen mit neoadjuvanter CRT und Resektion

Der pU zieht die bereits zu Schritt 2a genannte Quelle [23] heran und berechnet aus einer Abbildung zur Verteilung von Behandlungen des fortgeschrittenen Tumorleidens für die Kardia einen Anteilswert von 4,5 % mit neoadjuvanter CRT und Resektion im Jahr 2018. Insgesamt erhalten demnach laut pU 189 Patientinnen und Patienten mit einem Karzinom der Kardia eine neoadjuvante CRT und eine Resektion.

Schritt 3: Summe der Ergebnisse aus den Schritten 2a und 2b

Der pU bildet die Summe aus den Patientenzahlen der Schritte 2a und 2b. Er gibt somit eine Anzahl von 1107 Patientinnen und Patienten mit einem Ösophaguskarzinom oder Karzinom der Kardia an, die eine neoadjuvante CRT und eine Resektion erhalten.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit pathologischer Resterkrankung

Der pU identifiziert 10 Quellen [24-33], denen ihm zufolge Ergebnisse zu insgesamt 21 225 Patientinnen und Patienten aus den USA sowie aus europäischen Ländern im Zeitraum der Jahre 1989 bis 2017 zu entnehmen sind. Je Quelle gibt der pU einen Anteilswert oder eine Spanne von Anteilswerten zur pathologischen Resterkrankung an, wobei er den niedrigsten Anteilswert (60 %) auf Basis der Publikation von van der Werf et al. (2018) [31] für die untere Grenze und den höchsten (87,7 %) auf Basis der Publikation von Lee et al. (2016) [28] für die obere Grenze veranschlagt.

Der Publikation von van der Werf et al. (2018) [31] liegt eine Datenbank zugrunde, in der alle Patientinnen und Patienten registriert sind, die sich in den Niederlanden einer Operation wegen Magen- oder Speiseröhrenkrebs unterziehen. Der Anteilswert 60 % basiert auf 195 Patientinnen und Patienten mit Karzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs, bei denen zwischen den Jahren 2011 und 2016 13 bis 14 Wochen nach einer neoadjuvanten CRT eine Ösophagektomie mit kurativer Zielsetzung durchgeführt wurde.

Für die Publikation von Lee et al. (2016) [28] wurden Daten aus der National Cancer Data Base – ein gemeinsames Projekt der American Cancer Society und der Commission on Cancer of the American College of Surgeons – ausgewertet. Der Anteilswert von 87,7 % basiert auf 1427 (eigene Berechnung) Patientinnen und Patienten mit Diagnose eines Adenokarzinoms oder Plattenepithelkarzinoms der Speiseröhre im Zeitraum der Jahre 2003 bis 2012 und präoperativer CRT, auf welche bis zu 40 Tage später eine Ösophagektomie folgte.

Die Anwendung der Anteilswerte (60 % und 87,7 %) auf die Patientenzahl aus Schritt 3 ergibt laut pU eine Anzahl von 664 bis 971 Patientinnen und Patienten, bei denen eine pathologische Resterkrankung vorliegt.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten in der GKV

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 88,3 % ermittelt der pU eine Anzahl von 587 bis 858 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch und methodisch weitgehend nachvollziehbar. In der Gesamtschau ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation dennoch mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritten 2a und 2b: neoadjuvante CRT und Resektion

In der Registeranalyse [23] liegt für etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus keine Angabe zur Behandlung vor. Es wird davon ausgegangen, dass für das Adenokarzinom sowie für die Kardia ein ähnlich hoher Anteil keine Angaben zur Behandlung aufweist. Es ist nicht auszuschließen, dass unter Berücksichtigung der betroffenen Patientinnen und Patienten die Anteilswerte zu den Schritten 2a und 2b abweichen.

Darüber hinaus sind der Registeranalyse [23] auch in den letzten Jahren mit verfügbaren Daten Schwankungen der Anteilswerte zu neoadjuvanter CRT und Resektion zu entnehmen, die nicht geringfügig sind. Es ist daher unklar, inwieweit die Anteilswerte, die der pU aus Daten des Jahres 2018 ableitet, im Jahr 2021 abweichen.

Keine Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit R0-Resektion

Da der pU in der Herleitung der Patientenzahlen keine Einschränkung auf die R0-Resektion vornimmt, ist eine unbekannte Anzahl an Patientinnen und Patienten mit \geq R1-Resektion enthalten, die nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind (siehe Abschnitt 3.1.1).

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Für das Ösophaguskarzinom geht der pU bis zum Jahr 2026 von einer Zunahme der rohen Rate pro 100 000 Einwohner sowohl für die Inzidenz (von 4,2 auf 4,5 für Frauen und von 14,8 auf 15,9 für Männer) als auch für die 5-Jahres-Prävalenz (von 7,5 auf 8,4 für Frauen und von 26,1 auf 28,1 für Männer) aus.

Für das Magenkarzinom geht der pU bis zum Jahr 2026 von einer Abnahme der rohen Rate pro 100 000 Einwohner sowohl für die Inzidenz (von 12,4 auf 10,5 für Frauen und von 21,7 auf 19,9 für Männer) als auch für die 5-Jahres-Prävalenz (von 26,8 auf 22,6 für Frauen und von 47,7 auf 45,5 für Männer) aus.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 20 in Verbindung mit Tabelle 21.

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

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

Der G-BA hat beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt.

Eine Kommentierung der Angaben des pU zu beobachtendem Abwarten in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 entfällt, da der pU für beobachtendes Abwarten insgesamt angibt, dass die Kosten patientenindividuell unterschiedlich sind.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Nivolumab entsprechen der Fachinformation [14].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Nivolumab entsprechen der Fachinformation [14].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Nivolumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.07.2021 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Nivolumab entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, beispielsweise für die Überwachung verschiedener Laborparameter, die sich aus der Fachinformation ergeben [14] und die der pU nicht veranschlagt.

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern veranschlagt der pU für Nivolumab korrekt gemäß Hilfstaxe unter der Annahme, dass je Behandlung eine Zubereitung erfolgt.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Für Nivolumab ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 80 231,84 € bis 80 515,84 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten, zu denen die Angaben des pU plausibel sind, und aus Kosten gemäß Hilfstaxe, zu denen die Angaben des pU unter der Annahme, dass je Behandlung eine Zubereitung erfolgt, ebenfalls plausibel sind. Es entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt (siehe Abschnitt 3.2.4).

Für beobachtendes Abwarten gibt der pU an, dass die Kosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Für beobachtendes Abwarten sind die Kosten nicht bezifferbar.

3.2.6 Versorgungsanteile

Laut pU kann davon ausgegangen werden, dass Nivolumab zum neuen Therapiestandard im Anwendungsgebiet wird und die überwiegende Anzahl der Patientinnen und Patienten künftig Nivolumab erhalten wird. Der pU gibt an, dass klinische Gründe oder individuelle Präferenzen dazu führen werden, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten nicht mit einer adjuvanten Therapie versorgt werden wird.

Der pU geht davon aus, dass nur sehr wenige Patientinnen und Patienten aufgrund von Kontraindikationen keine Therapie mit Nivolumab erhalten werden.

Der pU gibt u. a. an, dass in der Zulassungsstudie CA209-577 die Gesamtrate der Therapieabbrüche bei 51 % lag.

Laut pU findet die Behandlung mit Nivolumab sowohl im stationären als auch im ambulanten Bereich statt.

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 als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung der Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie indiziert

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 20 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 20: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Adjuvante Behandlung der Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie ^b	beobachtendes Abwarten	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ^c
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In die Studie CA209-577 wurden sowohl Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom als auch mit einem Plattenepithelkarzinom in den Stadien II und III (per AJCC 7. Edition) nach neoadjuvanter Chemoradiotherapie mit R0-Resektion und pathologischer Resterkrankung eingeschlossen. Da nur Patientinnen und Patienten mit vollständiger Resektion eingeschlossen wurden, geht der G-BA davon aus, dass Patientinnen und Patienten mit \geq R1-Resektion nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind.</p> <p>c. In die Studie CA209-577 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 \geq 2 übertragen werden können.</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</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 21: 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	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie, zur adjuvanten Behandlung	587–858	<p>Die Angabe ist aus den folgenden maßgeblichen Gründen mit Unsicherheit behaftet:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Für die Anteilswerte zu neoadjuvanter Chemoradiotherapie und Resektion ist unklar, <ul style="list-style-type: none"> ▫ inwieweit sie abweichen, wenn auch Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden, zu denen bisher keine Angaben zur Behandlung vorliegen, und ▫ inwieweit sie für das Jahr 2021 gegenüber dem Jahr 2018 abweichen. ▪ Die Spanne umfasst eine unbekannte Anzahl an Patientinnen und Patienten mit \geq R1-Resektion, die nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind.
<p>a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 22: 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	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Nivolumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie, zur adjuvanten Behandlung	79 308,84	0	923,00– 1207,00	80 231,84– 80 515,84	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Es entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt. Die Angaben zu Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel unter der Annahme, dass je Behandlung eine Zubereitung erfolgt.
beobachtendes Abwarten	Chemoradiotherapie, zur adjuvanten Behandlung	patientenindividuell unterschiedlich				Für beobachtendes Abwarten sind die Kosten nicht bezifferbar.
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

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 qualitäts-gesicherte 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.

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, Patienten, die keine gleichzeitige Chemoradiotherapie vor der Operation erhalten hatten, Patienten mit Stadium IV resezierbarer Erkrankung, aktiver Autoimmunerkrankung oder Erkrankungen, die eine systemische immunsuppressive Therapie erfordern, Patienten mit immunvermittelten Nebenwirkungen, Patienten mit Infusionsreaktionen, 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. CSR CheckMate 577: A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Phase III Study of Adjuvant Nivolumab or Placebo in Subjects with Resected Esophageal, or Gastroesophageal Junction Cancer [unveröffentlicht]. 2020.
4. Bristol-Myers Squibb. An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab or Placebo in Participants With Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer [online]. 2021 [Zugriff: 17.09.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02743494>.
5. Bristol-Myers Squibb International. A Randomized, Multicenter, Double Blind, Phase III Study of Adjuvant Nivolumab or Placebo in Subjects with Resected Esophageal, or Gastroesophageal Junction Cancer [online]. [Zugriff: 17.09.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005556-10.
6. Bristol Myers Squibb Peru. A Randomized, Multicenter, Double Blind, Phase III Study of Adjuvant Nivolumab or Placebo in Subjects with Resected Lower Esophageal, or Gastroesophageal Junction Cancer [online]. [Zugriff: 17.09.2021]. URL: <https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=012-16>.
7. Ono Pharmaceutical. A Randomized, Multicenter, Double Blind, Phase III Study of Adjuvant Nivolumab or Placebo in Subjects with Resected Esophageal, or Gastroesophageal Junction Cancer (ONO-4538-43/CA209577) [online]. 2020 [Zugriff: 17.09.2021]. URL: <https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163409>.
8. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med* 2021; 384(13): 1191-1203. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2032125>.
9. European Medicines Agency. OPDIVO; Assesment report [online]. 2021 [Zugriff: 30.08.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0095-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
10. 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>.

11. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Magenkarzinom; Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs; Langversion 2.0 [online]. 2019 [Zugriff: 02.11.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0091_S3_Magenkarzinom_Diagnostik_Therapie_Adenokarzinome_oesophagogastraler_Uebergang_2019-12.pdf.
12. Lordick F, Mariette C, Haustermans K et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016; 27(suppl 5): v50-v57. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdw329>.
13. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus [online]. 2021 [Zugriff: 24.11.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-0230L1_S3_Plattenepithel_Adenokarzinom_Oesophagus_2021-11.pdf.
14. Bristol-Myers Squibb. OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 30.08.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4; Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019 [online]. 2021 [Zugriff: 04.11.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4825/2019-02-21_An12_6_Modul4.pdf.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
17. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
18. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. 2021. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
19. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland 2015/2016 [online]. 2019. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf.
20. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060 [online]. 2019. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf?__blob=publicationFile.
21. Zentrum für Krebsregisterdaten. Magenkrebs (Magenkarzinom) [online]. 2021. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Magenkrebs/magenkrebs_node.html.

22. Zentrum für Krebsregisterdaten. Speiseröhrenkrebs (Ösophaguskarzinom) [online]. 2021. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Speiseroehrenkrebs/speiseroehrenkrebs_node.html.
23. Hummel R. 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020; Versorgungssituation beim Magen- und Ösophaguskarzinom [online]. 2020. URL: https://download.adt-netzwerk.com/8_qk_2020/8_boqk_2020_magen.pdf.
24. Al-Kaabi A, van der Post RS, van der Werf LR et al. Impact of pathological tumor response after CROSS neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery on long-term outcome of esophageal cancer: a population-based study. *Acta Oncol* 2021; 60: 497-504. <https://dx.doi.org/10.1080/0284186X.2020.1870246>.
25. Azab B, Amundson JR, Picado O et al. Impact of Chemoradiation-to-Surgery Interval on Pathological Complete Response and Short- and Long-Term Overall Survival in Esophageal Cancer Patients. *Ann Surg Oncol* 2019; 26: 861-868. <https://dx.doi.org/10.1245/s10434-018-6897-4>.
26. Blum Murphy M, Xiao L, Patel VR et al. Pathological complete response in patients with esophageal cancer after the trimodality approach: The association with baseline variables and survival-The University of Texas MD Anderson Cancer Center experience. *Cancer* 2017; 123: 4106-4113. <https://dx.doi.org/10.1002/cncr.30953>.
27. Klevebro F, Lindblad M, Johansson J et al. Outcome of neoadjuvant therapies for cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction based on a national data registry. *Br J Surg* 2016; 103: 1864-1873. <https://dx.doi.org/10.1002/bjs.10304>.
28. Lee A, Wong AT, Schwartz D et al. Is There a Benefit to Prolonging the Interval Between Neoadjuvant Chemoradiation and Esophagectomy in Esophageal Cancer? *Ann Thorac Surg* 2016; 102: 433-438. <https://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.02.058>.
29. Luc G, Gronnier C, Lebreton G et al. Predictive Factors of Recurrence in Patients with Pathological Complete Response After Esophagectomy Following Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Esophageal Cancer: A Multicenter Study. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(Suppl 3): S1357-1364. <https://dx.doi.org/10.1245/s10434-015-4619-8>.
30. Meguid RA, Hooker CM, Taylor JT et al. Recurrence after neoadjuvant chemoradiation and surgery for esophageal cancer: does the pattern of recurrence differ for patients with complete response and those with partial or no response? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138(6): 1309-1317. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.07.069>.
31. van der Werf LR, Dikken JL, van der Willik EM et al. Time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for oesophageal or junctional cancer: A nationwide study. *Eur J Cancer* 2018; 91: 76-85. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2017.12.009>.

32. van Hagen P, Hulshof M, van Lanschot JJB et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2074-2084.

<https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1112088>.

33. van Hagen P, Wijnhoven BPL, Nafteux P et al. Recurrence pattern in patients with a pathologically complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for oesophageal cancer. *Br J Surg* 2013; 100: 267-273. <https://dx.doi.org/10.1002/bjs.8968>.

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 (esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR esophago OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR oesophago OR gastroesophageal OR gastro-esophageal OR gastro-oesophageal OR gastric cancer)

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 MDX-1106 OR ONO-4538 OR BMS936558 OR MDX1106 OR ONO4538) AND (esophag* OR oesophag* OR gastro* OR gastric*)

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

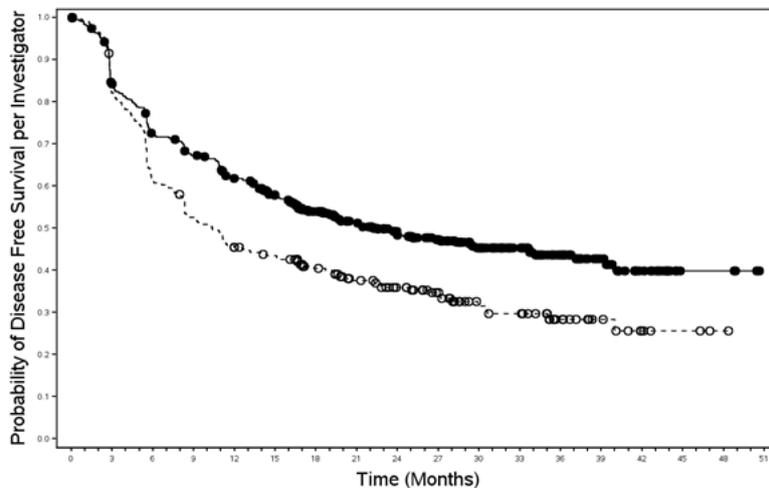
Anbieter: *World Health Organization*

- 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* OR gastro* OR gastric*)

Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

Endpunkt Rezidive (krankheitsfreies Überleben)



Number of Subjects at Risk

Nivolumab

532 433 371 342 307 272 228 194 160 137 106 84 57 34 19 4 4 0

Placebo

262 211 158 134 114 107 88 73 62 50 33 30 18 11 5 3 1 0

—●— Nivolumab (events: 268/532), median and 95% CI: 22.41 (16.95, 33.64)

- -○- - Placebo (events: 171/262), median and 95% CI: 10.35 (8.31, 13.93)

Hazard Ratio (Nivolumab vs. Placebo) and (95% CI): 0.666 (0.549, 0.808);

p-value: <0.0001

Abbildung 2 Kaplan-Meier-Kurven zum krankheitsfreien Überleben (DFS) aus der Studie CA209-577, 2. Datenschnitt (18.02.2021)

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 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 532	Placebo N = 260
CA209-577		
Gesamtrate UEs^c	513 (96,4)	244 (93,8)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	367 (69,0)	181 (69,6)
DIARRHOEA	164 (30,8)	82 (31,5)
NAUSEA	129 (24,2)	61 (23,5)
VOMITING	83 (15,6)	43 (16,5)
DYSPHAGIA	72 (13,5)	43 (16,5)
ABDOMINAL PAIN	69 (13,0)	39 (15,0)
CONSTIPATION	64 (12,0)	36 (13,8)
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	45 (8,5)	34 (13,1)
DRY MOUTH	26 (4,9)	10 (3,8)
DYSPEPSIA	24 (4,5)	8 (3,1)
ABDOMINAL PAIN UPPER	23 (4,3)	19 (7,3)
ABDOMINAL DISTENSION	14 (2,6)	5 (1,9)
STOMATITIS	10 (1,9)	6 (2,3)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	255 (47,9)	111 (42,7)
FATIGUE	151 (28,4)	66 (25,4)
ASTHENIA	44 (8,3)	18 (6,9)
PYREXIA	32 (6,0)	11 (4,2)
INFLUENZA LIKE ILLNESS	26 (4,9)	8 (3,1)
OEDEMA PERIPHERAL	22 (4,1)	7 (2,7)
MALAISE	15 (2,8)	1 (0,4)
CHEST PAIN	14 (2,6)	3 (1,2)
MUCOSAL INFLAMMATION	12 (2,3)	3 (1,2)
PAIN	12 (2,3)	7 (2,7)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	230 (43,2)	100 (38,5)
COUGH	100 (18,8)	50 (19,2)
DYSPNOEA	57 (10,7)	27 (10,4)
PNEUMONITIS	28 (5,3)	6 (2,3)
PRODUCTIVE COUGH	18 (3,4)	7 (2,7)
OROPHARYNGEAL PAIN	17 (3,2)	8 (3,1)
PLEURAL EFFUSION	17 (3,2)	9 (3,5)
NASAL CONGESTION	15 (2,8)	3 (1,2)
DYSPNOEA EXERTIONAL	14 (2,6)	3 (1,2)
DYSPHONIA	12 (2,3)	10 (3,8)
PNEUMONIA ASPIRATION	12 (2,3)	2 (0,8)

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 532	Placebo N = 260
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	209 (39,3)	64 (24,6)
PRURITUS	72 (13,5)	16 (6,2)
RASH	67 (12,6)	17 (6,5)
DRY SKIN	26 (4,9)	5 (1,9)
RASH MACULO-PAPULAR	21 (3,9)	5 (1,9)
RASH PRURITIC	11 (2,1)	0 (0)
ERYTHEMA	10 (1,9)	3 (1,2)
INVESTIGATIONS	206 (38,7)	79 (30,4)
WEIGHT DECREASED	74 (13,9)	24 (9,2)
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	51 (9,6)	14 (5,4)
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	43 (8,1)	8 (3,1)
BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED	32 (6,0)	6 (2,3)
AMYLASE INCREASED	28 (5,3)	4 (1,5)
WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	24 (4,5)	7 (2,7)
LIPASE INCREASED	19 (3,6)	7 (2,7)
LYMPHOCYTE COUNT DECREASED	17 (3,2)	4 (1,5)
NEUTROPHIL COUNT DECREASED	13 (2,4)	6 (2,3)
BLOOD CREATININE INCREASED	12 (2,3)	6 (2,3)
BLOOD BILIRUBIN INCREASED	10 (1,9)	6 (2,3)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	192 (36,1)	82 (31,5)
PNEUMONIA	44 (8,3)	14 (5,4)
URINARY TRACT INFECTION	20 (3,8)	6 (2,3)
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	19 (3,6)	17 (6,5)
NASOPHARYNGITIS	15 (2,8)	14 (5,4)
HERPES ZOSTER	14 (2,6)	6 (2,3)
BRONCHITIS	13 (2,4)	5 (1,9)
INFLUENZA	10 (1,9)	3 (1,2)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	166 (31,2)	68 (26,2)
DECREASED APPETITE	87 (16,4)	30 (11,5)
HYPERGLYCAEMIA	25 (4,7)	9 (3,5)
HYPOKALAEMIA	23 (4,3)	7 (2,7)
HYPOALBUMINAEMIA	16 (3,0)	3 (1,2)
HYPOGLYCAEMIA	14 (2,6)	9 (3,5)
DEHYDRATION	13 (2,4)	7 (2,7)
HYPONATRAEMIA	11 (2,1)	1 (0,4)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	166 (31,2)	82 (31,5)

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 532	Placebo N = 260
ARTHRALGIA	54 (10,2)	22 (8,5)
BACK PAIN	41 (7,7)	25 (9,6)
MYALGIA	38 (7,1)	13 (5,0)
MUSCULOSKELETAL PAIN	24 (4,5)	10 (3,8)
PAIN IN EXTREMITY	21 (3,9)	4 (1,5)
MUSCULOSKELETAL CHEST PAIN	17 (3,2)	7 (2,7)
MUSCLE SPASMS	11 (2,1)	4 (1,5)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	131 (24,6)	75 (28,8)
DIZZINESS	50 (9,4)	24 (9,2)
HEADACHE	41 (7,7)	31 (11,9)
NEUROPATHY PERIPHERAL	15 (2,8)	4 (1,5)
PERIPHERAL SENSORY NEUROPATHY	10 (1,9)	6 (2,3)
ENDOCRINE DISORDERS	98 (18,4)	9 (3,5)
HYPOTHYROIDISM	64 (12,0)	5 (1,9)
HYPERTHYROIDISM	41 (7,7)	1 (0,4)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	97 (18,2)	40 (15,4)
ANAEMIA	49 (9,2)	22 (8,5)
NEUTROPENIA	18 (3,4)	10 (3,8)
LEUKOPENIA	17 (3,2)	3 (1,2)
LYMPHOPENIA	10 (1,9)	3 (1,2)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	83 (15,6)	35 (13,5)
VASCULAR DISORDERS	75 (14,1)	24 (9,2)
HYPERTENSION	37 (7,0)	11 (4,2)
HYPOTENSION	19 (3,6)	7 (2,7)
HOT FLUSH	10 (1,9)	4 (1,5)
PSYCHIATRIC DISORDERS	60 (11,3)	30 (11,5)
INSOMNIA	27 (5,1)	11 (4,2)
DEPRESSION	20 (3,8)	8 (3,1)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	44 (8,3)	41 (15,8)
MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	27 (5,1)	21 (8,1)
CARDIAC DISORDERS	42 (7,9)	15 (5,8)
RENAL AND URINARY DISORDERS	34 (6,4)	21 (8,1)
EYE DISORDERS	30 (5,6)	20 (7,7)
VISION BLURRED	9 (1,7)	11 (4,2)
HEPATOBIILIARY DISORDERS	21 (3,9)	8 (3,1)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	14 (2,6)	6 (2,3)

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 532	Placebo N = 260
SOC ^b PT ^b		
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	10 (1,9)	2 (0,8)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 P übernommen c. UEs inklusive der Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind.</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 24: Häufige schwere UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 532	Placebo N = 260
CA209-577		
Gesamtrate schwere UEs^c (CTCAE-Grad ≥ 3)	229 (43,0)	108 (41,5)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	56 (10,5)	33 (12,7)
INVESTIGATIONS	46 (8,6)	13 (5,0)
AMYLASE INCREASED	12 (2,3)	1 (0,4)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	40 (7,5)	8 (3,1)
PNEUMONIA	19 (3,6)	5 (1,9)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	33 (6,2)	11 (4,2)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	33 (6,2)	32 (12,3)
MALIGNANT NEOPLASM	26 (4,9)	20 (7,7)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	33 (6,2)	11 (4,2)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	17 (3,2)	2 (0,8)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	16 (3,0)	10 (3,8)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	16 (3,0)	3 (1,2)
CARDIAC DISORDERS	12 (2,3)	2 (0,8)
VASCULAR DISORDERS	12 (2,3)	3 (1,2)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	10 (1,9)	3 (1,2)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 P übernommen c. schwere UEs inklusive der Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind</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: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 532	Placebo N = 260
CA209-577		
Gesamtrate SUEs^c	193 (36,3)	95 (36,5)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	53 (10,0)	29 (11,2)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	40 (7,5)	11 (4,2)
PNEUMONIA	21 (3,9)	6 (2,3)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	40 (7,5)	36 (13,8)
MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	27 (5,1)	21 (8,1)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	38 (7,1)	17 (6,5)
PNEUMONITIS	10 (1,9)	2 (0,8)
CARDIAC DISORDERS	16 (3,0)	3 (1,2)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	12 (2,3)	3 (1,2)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	12 (2,3)	3 (1,2)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	11 (2,1)	6 (2,3)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	11 (2,1)	6 (2,3)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 23.0 SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen c. SUEs inklusive der Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind.</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 26: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 532	Placebo N = 260
CA209-577		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs^b	81 (15,2)	22 (8,5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	27 (5,1)	4 (1,5)
Pneumonitis	16 (3,0)	2 (0,8)
Interstitial lung disease	3 (0,6)	0 (0)
Pleural effusion	2 (0,4)	1 (0,4)
Pneumonia aspiration	2 (0,4)	0 (0)
Cough	1 (0,2)	0 (0)
Dyspnoea	1 (0,2)	0 (0)
Immune-mediated pneumonitis	1 (0,2)	0 (0)
Tracheal fistula	1 (0,2)	0 (0)
Pneumothorax	0 (0)	1 (0,4)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	9 (1,7)	9 (3,5)
Malignant neoplasm progression	6 (1,1)	4 (1,5)
Metastases to central nervous system	1 (0,2)	1 (0,4)
Metastatic neoplasm	1 (0,2)	1 (0,4)
Neoplasm malignant	1 (0,2)	0 (0)
Metastases to lung	0 (0)	1 (0,4)
Myxofibrosarcoma	0 (0)	1 (0,4)
Neoplasm recurrence	0 (0)	1 (0,4)
Prostate cancer recurrent	0 (0)	1 (0,4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	8 (1,5)	0 (0)
Pruritus	3 (0,6)	0 (0)
Rash	3 (0,6)	0 (0)
Psoriasis	2 (0,4)	0 (0)
Rash macular	1 (0,2)	0 (0)
Rash maculo-papular	1 (0,2)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	7 (1,3)	3 (1,2)
Colitis	1 (0,2)	0 (0)
Colitis ulcerative	1 (0,2)	0 (0)
Diarrhoea	1 (0,2)	1 (0,4)
Gastric fistula	1 (0,2)	0 (0)
Immune-mediated enterocolitis	1 (0,2)	1 (0,4)
Intra-abdominal fluid collection	1 (0,2)	0 (0)
Pancreatitis	1 (0,2)	0 (0)
Dyspepsia	0 (0)	1 (0,4)

Tabelle 26: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 532	Placebo N = 260
Volvulus of small bowel	0 (0)	1 (0,4)
Vomiting	0 (0)	1 (0,4)
Cardiac disorders	6 (1,1)	2 (0,8)
Myocarditis	3 (0,6)	0 (0)
Acute myocardial infarction	1 (0,2)	0 (0)
Cardiac arrest	1 (0,2)	0 (0)
Cardiac failure	1 (0,2)	0 (0)
Atrial fibrillation	0 (0)	1 (0,4)
Myocardial infarction	0 (0)	1 (0,4)
Infections and infestations	6 (1,1)	0 (0)
Pneumonia	2 (0,4)	0 (0)
Sepsis	2 (0,4)	0 (0)
Diverticulitis	1 (0,2)	0 (0)
Nasopharyngitis	1 (0,2)	0 (0)
Endocrine disorders	5 (0,9)	0 (0)
Adrenal insufficiency	2 (0,4)	0 (0)
Thyroiditis	2 (0,4)	0 (0)
Hyperthyroidism	1 (0,2)	0 (0)
Primary hyperthyroidism	1 (0,2)	0 (0)
General disorders and administration site conditions	4 (0,8)	1 (0,4)
Fatigue	1 (0,2)	0 (0)
Influenza like illness	1 (0,2)	0 (0)
Polyserositis	1 (0,2)	0 (0)
Pyrexia	1 (0,2)	0 (0)
Asthenia	0 (0)	1 (0,4)
Hepatobiliary disorders	4 (0,8)	2 (0,8)
Autoimmune hepatitis	2 (0,4)	0 (0)
Cholecystitis acute	1 (0,2)	0 (0)
Immune-mediated hepatitis	1 (0,2)	0 (0)
Cholangitis	0 (0)	1 (0,4)
Liver disorder	0 (0)	1 (0,4)
Investigations	3 (0,6)	1 (0,4)
Alanine aminotransferase increased	2 (0,4)	1 (0,4)
Aspartate aminotransferase increased	1 (0,2)	0 (0)
Blood bilirubin increased	1 (0,2)	0 (0)
Weight decreased	1 (0,2)	0 (0)
Nervous system disorders	3 (0,6)	2 (0,8)

Tabelle 26: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 532	Placebo N = 260
Encephalopathy	1 (0,2)	0 (0)
Guillain-Barre syndrome	1 (0,2)	0 (0)
Seizure	1 (0,2)	0 (0)
Peripheral sensory neuropathy	0 (0)	1 (0,4)
Syncope	0 (0)	1 (0,4)
Metabolism and nutrition disorders	2 (0,4)	0 (0)
Diabetes mellitus	1 (0,2)	0 (0)
Hyperglycaemia	1 (0,2)	0 (0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (0,4)	0 (0)
Autoimmune arthritis	1 (0,2)	0 (0)
Polymyalgia rheumatica	1 (0,2)	0 (0)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (0,2)	0 (0)
Fall	1 (0,2)	0 (0)
Renal and urinary disorders	1 (0,2)	0 (0)
Urinary tract obstruction	1 (0,2)	0 (0)

a. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 P übernommen
b. UEs inklusive der Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind.

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

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

Tabelle 27: Kategorien immunvermittelter UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 532	Placebo N = 260
CA209-577		
Gesamtrate immunvermittelte UEs	375 (70,5)	142 (54,6)
PATIENTS WITH ENDOCRINE AES	107 (20,1)	8 (3,1)
PATIENTS WITH GASTROINTESTINAL AES	168 (31,6)	83 (31,9)
PATIENTS WITH HEPATIC AES	83 (15,6)	33 (12,7)
PATIENTS WITH PULMONARY AES	34 (6,4)	6 (2,3)
PATIENTS WITH RENAL AES	16 (3,0)	8 (3,1)
PATIENTS WITH SKIN AES	177 (33,3)	49 (18,8)
PATIENTS WITH HYPERSENSITIVITY/ INFUSION REACTIONS AES	15 (2,8)	6 (2,3)
<p>a. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung der pU spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt „spezifische unerwünschte Ereignisse“ („select UE“).</p> <p>b. Kategorie-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 P 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; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

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

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 532	Placebo N = 260
CA209-577		
Gesamtrate immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	48 (9,0)	14 (5,4)
PATIENTS WITH ENDOCRINE AES	6 (1,1)	0 (0)
PATIENTS WITH GASTROINTESTINAL AES	8 (1,5)	3 (1,2)
PATIENTS WITH HEPATIC AES	17 (3,2)	7 (2,7)
PATIENTS WITH PULMONARY AES	11 (2,1)	1 (0,4)
PATIENTS WITH RENAL AES	1 (0,2)	1 (0,4)
PATIENTS WITH SKIN AES	7 (1,3)	2 (0,8)
PATIENTS WITH HYPERSENSITIVITY/ INFUSION REACTIONS AES	1 (0,2)	0 (0)
<p>a. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung der pU spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt „spezifische unerwünschte Ereignisse“ („select UE“).</p> <p>b. Kategorie-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 P 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>		

Tabelle 29: Kategorien immunvermittelter SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 532	Placebo N = 260
CA209-577		
Gesamtrate immunvermittelte SUEs	34 (6,4)	8 (3,1)
PATIENTS WITH ENDOCRINE AES	7 (1,3)	0 (0)
PATIENTS WITH GASTROINTESTINAL AES	6 (1,1)	0 (0)
PATIENTS WITH HEPATIC AES	3 (0,6)	4 (1,5)
PATIENTS WITH PULMONARY AES	14 (2,6)	2 (0,8)
PATIENTS WITH RENAL AES	1 (0,2)	2 (0,8)
PATIENTS WITH SKIN AES	1 (0,2)	0 (0)
PATIENTS WITH HYPERSENSITIVITY/ INFUSION REACTIONS AES	2 (0,4)	0 (0)
<p>a. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung der pU spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt „spezifische unerwünschte Ereignisse“ („select UE“).</p> <p>b. Kategorie-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 P 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>		

Anhang E Ergänzende Darstellung von Responderanalysen zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Tabelle 30: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie	Nivolumab		Placebo		Nivolumab vs. Placebo HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	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 (%)	
CA209-577					
Morbidität					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS ^b)					
≥ 7 Punkte	532	39,10 [34,46; n. b.] 135 (25,4)	262	n. e. [32,62; n. b.] 62 (23,7)	1,03 [0,76; 1,40]; 0,838
≥ 10 Punkte	532	39,10 [34,46; n. b.] 122 (22,9)	262	n. e. [32,62; n. b.] 56 (21,4)	1,05 [0,76; 1,45]; 0,762
<p>a. Aus Cox-Model, stratifiziert nach PD-L1-Status ($\geq 1\%$, $< 1\%$ oder unbestimmt / nicht auswertbar), Pathologischer Lymphknoten-Status (positiv [\geq ypN1], negativ [ypN0]) und Histologie (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom) mit Baselinewert als Kovariate</p> <p>b. Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; definiert als eine Abnahme des Scores um die Responseschwelle ohne Verbesserung unterhalb die Responseschwelle in einer der folgenden Erhebungen</p> <p>HR: Hazard Ratio; 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; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Anhang F 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
Potenberg, Jochem	ja	nein	nein	nein	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?