

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

22. August 2022

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

Nivolumab
**(in Kombination mit Ipilimumab,
Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, nicht resezierbar, Erstlinie)**

veröffentlicht am 1. August 2022

Vorgangsnummer 2022-05-01-D-823

IQWiG Bericht Nr. 1397

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Nivolumab (Opdivo®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Remissionsrate / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität
 4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Diese frühe Nutzenbewertung von Nivolumab (Opdivo®) betrifft eine weitere Indikation zum Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren beim Ösophaguskarzinom. Nivolumab ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ zugelassen. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	Cisplatin + 5FU	erheblich	Hinweis	nicht quantifizierbar	Hinweis

Unsere Anmerkungen sind:

- Standard in der systemischen Erstlinientherapie des nicht resezierbaren, fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus ist die Kombination aus einem Fluoropyrimidin (5-Fluorouracil oder Capecitabin) und einem Platinanalogon (Cisplatin oder Oxaliplatin). Einen eigenen Standard auf der Basis der PD-L1-Expression gibt es (bisher) nicht.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist die randomisierte, offene, dreiarmlige Phase-III-Studie CheckMate 648. Aus dieser Studie wird hier der Arm mit der kombinierten Immuncheckpoint-Inhibitortherapie Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zur Chemotherapie bewertet, beschränkt auf Pat. mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$.
- Nivolumab / Ipilimumab führte gegenüber Chemotherapie zu einer Steigerung der Ansprechrate und zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Die progressionsfreie Überlebenszeit war nicht verlängert.
- Die Nebenwirkungen entsprachen in Ausprägung und Häufigkeit dem Spektrum von Nivolumab + Ipilimumab in anderen Indikationen. Die Abbruchrate aufgrund von Therapie-assoziierten Nebenwirkungen war in beiden Studienarmen gleich hoch.
- Die im IQWiG-Bericht vorgeschlagene, gesonderte Bewertung der Gesamtüberlebenszeit in den ersten 6 Monaten ist methodisch inkonsistent gegenüber anderen Bewertungsverfahren.
- Die im IQWiG-Bericht geforderte, (lebens)lange Nachbeobachtung der Pat. zu Parametern der Lebensqualität ist nicht zielführend. Das Verzerrungspotenzial steigt sowohl Therapie-abhängig mit den in Zweit- und Drittlinien eingesetzten Medikamenten als auch aufgrund von Tumor- und Therapie-unabhängigen Einflussfaktoren, wie z. B. mit höherem Lebensalter, Ernährung oder der Versorgung der Patientinnen und Patienten (Pat.). Die erhobenen Daten sind kaum interpretierbar.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Nivolumab auf der Skala von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) diese Bewertung: 4

Die Immuntherapie mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Nivolumab ist der neue Standard bei Pat. mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, entweder in Kombination mit Ipilimumab oder mit Chemotherapie. Die Entscheidung zwischen reiner Immuntherapie oder Immunchemotherapie wird in Abhängigkeit von der Aggressivität der Grundkrankheit und von Komorbiditäten gefällt werden. Bei Auftreten intolerabler Nebenwirkungen besteht die Möglichkeit des Therapiewechsels.

2. Einleitung

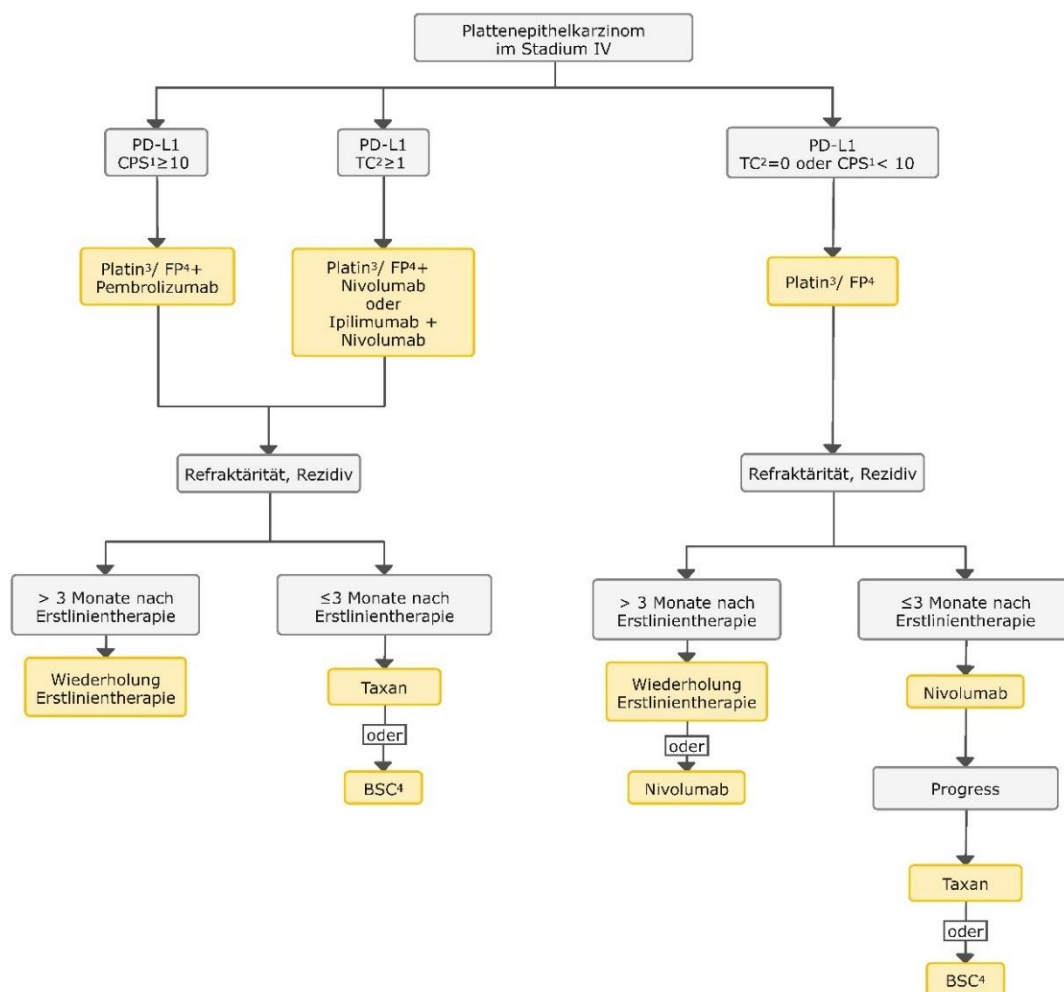
Ösophaguskarzinome machen ca. 1% aller malignen Erkrankungen aus [1]. Klinisch relevant ist die Unterscheidung zwischen Plattenepithel- und Adenokarzinomen, Tumorstadium und Lokalisation des Tumors [2, 3].

3. Stand des Wissens

Das mediane Gesamtüberleben bei Pat. im Stadium IV in einem guten Allgemeinzustand liegt unter einem Jahr [4]. Zur Beurteilung des Nutzens einer systemischen Therapie liegen keine Daten aus randomisierten Phase III Studien vor, die eine Verlängerung des Überlebens belegen können. Viele Empfehlungen erfolgen aufgrund der fehlenden Evidenz im Analogieschluss zu den Plattenepithelkarzinomen aus dem HNO-Bereich oder zu den Adenokarzinomen des Ösophagus und ösophago-gastralen Übergangs.

Ein Therapiealgorithmus für das nicht resezierbare, lokal fortgeschrittene oder metastasierte Plattenepithelkarzinom des Ösophagus ist in Abbildung 1 dargestellt [3].

Abbildung 1: Therapiealgorithmus [3]



Legende: — Therapie in nicht kurativer Intention;

Als Standard gilt eine Kombinations-Chemotherapie aus Cisplatin und 5-FU. Wenngleich keine vergleichenden Daten vorliegen, kann die vermutlich gleich wirksame Kombinationstherapie mit FOLFOX wegen der geringeren Toxizität ebenfalls empfohlen werden. Wegen der häufig vorliegenden Dysphagie wird Capecitabin beim Ösophaguskarzinom eher selten eingesetzt.

Aktuell liegen neue Daten zur Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren sowohl in der Erst- als auch der Zweitlinientherapie des metastasierten Ösophaguskarzinoms vor. Daten zur Erstlinientherapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2: Immuncheckpoint-Inhibitoren beim fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierenden, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus, Erstlinientherapie

Studie ¹	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ HR ⁴	ÜL ⁵ HR ⁸
CheckMate 648 [5]	Plattenepithelkarzinom, PD-L1 TC \geq 1%	Cisplatin + 5FU	Nivolumab + Ipilimumab	315	19,7 vs 35,4 ⁶	4,4 vs 4,0 ⁶ 0,85 ⁷ p = 0,1909	9,1 vs 13,7 0,63 p = 0,0004
		Cisplatin + 5FU	Cisplatin + 5FU + Nivolumab	315	19,7 vs 53,2 ⁶	4,4 vs 6,8 ⁶ 0,68 ⁷ p = 0,0009	9,1 vs 15,1 0,59 p < 0,0001

¹ N - Anzahl Pat.; ² RR – Remissionsrate, in %; ³ PFÜ – krankheitsfreies Überleben, Median in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜL – Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie;

4. Dossier und Bewertung von Nivolumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat die Chemotherapie mit Cisplatin und 5FU als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht den Leitlinien und der Beratung des G-BA seitens der Fachgesellschaften, in denen eine Platin- und Fluoropyrimidin-haltige Chemotherapie als Standard empfohlen wird.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie CheckMate 648 zum Vergleich von Nivolumab / Ipilimumab vs Chemotherapie. Die Studie war international, deutsche Zentren waren nicht beteiligt. Die Studie war dreiarstig und schloss alle Pat. mit dieser Indikation ein, unabhängig vom PD-L1-Status. Hier sind nur Pat. mit einer PD-L1 TC Expression \geq 1% ausgewertet. Daten zum Vergleich von Nivolumab / Chemotherapie vs Chemotherapie werden im parallel stattfindenden Bewertungsverfahren diskutiert.

Der zweite Datenschnitt erfolgte am 23. August 2021.

Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [5].

4. 3. Patienten-relevante Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Pat. mit Ösophaguskarzinom. Die Gesamtüberlebenszeit war einer der primären Endpunkte der Zulassungsstudie. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab / Ipilimumab. In den ersten 6 Monaten ist die Immun- der Chemotherapie unterlegen, siehe auch Diskussion in Kapitel 6.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Remissionsrate / progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFS) war co-primärer Studienendpunkt. Nivolumab / Ipilimumab führte nicht zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Die Remissionsrate wurde durch Nivolumab / Ipilimumab fast verdoppelt.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome

Daten zur Lebensqualität und zu Parametern des Patient-Reported Outcome wurden mittels FACT-E ermittelt, bestehend aus FACT-G und der Ösophaguskarzinom-spezifischen Subskala ECS. Hierbei zeigten sich im Gesamtscore gemäß FACT-E und in den Subskalen soziales Wohlbefinden und funktionales Wohlbefinden sowie in der Ösophaguskarzinom-spezifischen Subskala ECS keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In den Subskalen physisches Wohlbefinden und emotionales Wohlbefinden zeigte sich dagegen ein Unterschied zugunsten von Nivolumab / Ipilimumab (HR 0,60; p = 0,0428).

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse im Grad 3/4 traten etwas seltener im Nivolumab / Ipilimumab- als im Kontrollarm auf, **32 vs 36%**, mit Bezug zur Studienmedikation häufiger mit **23% vs 12%**. Nebenwirkungen aller Schweregrade, die unter Nivolumab / Ipilimumab häufiger als im Chemotherapie-Arm und bei mehr als 5% der Pat. auftraten, waren Exanthem (17%), Pruritus (13%) und Hypothyreose (13%).

Die Rate von Therapieabbrüchen war unter Nivolumab / Ipilimumab und unter Chemotherapie gleich hoch, **18 vs 19%**.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Problematisch ist die Bewertung der Überlebenskurven, siehe Kapitel 6. Es ist nicht nachvollziehbar, warum in diesem Verfahren eine „eigene“, neue Methodik zur Bewertung der Verläufe in den ersten 6 Monaten entwickelt worden ist, die bei fast identischen Situationen in der Immuntherapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms nicht angewendet wurde.

Der Bericht des IQWiG wurde ohne die Beteiligung von Patientenvertretern erstellt.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Nivolumab / Ipilimumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die palliative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [6].

ESMO-MCBS v1.1 für Nivolumab / Ipilimumab: 4

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Bei Pat. mit fortgeschrittenem, metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus besteht ein großer, ungedeckter medizinischer Bedarf. Die mediane Überlebenszeit liegt unter 1 Jahr, im Kontrollarm der hier zu diskutierenden Zulassungsstudie bei 9 Monaten. Das Ergebnis des Kontrollarms ist mit europäischen Daten zu Cisplatin und 5-FU (CF) gut vergleichbar: CF erreichte in der großen deutsch/europäischen Phase III-Studie ein mittleres Überleben von 10,2 Monaten [8].

Die Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren ist bei den biologisch verwandten Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich hoch wirksam. Deswegen war das Ergebnis von CheckMate 648 mit einer nachhaltigen Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus sehr erfreulich, aber nicht überraschend. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind folgende Punkte zu diskutieren:

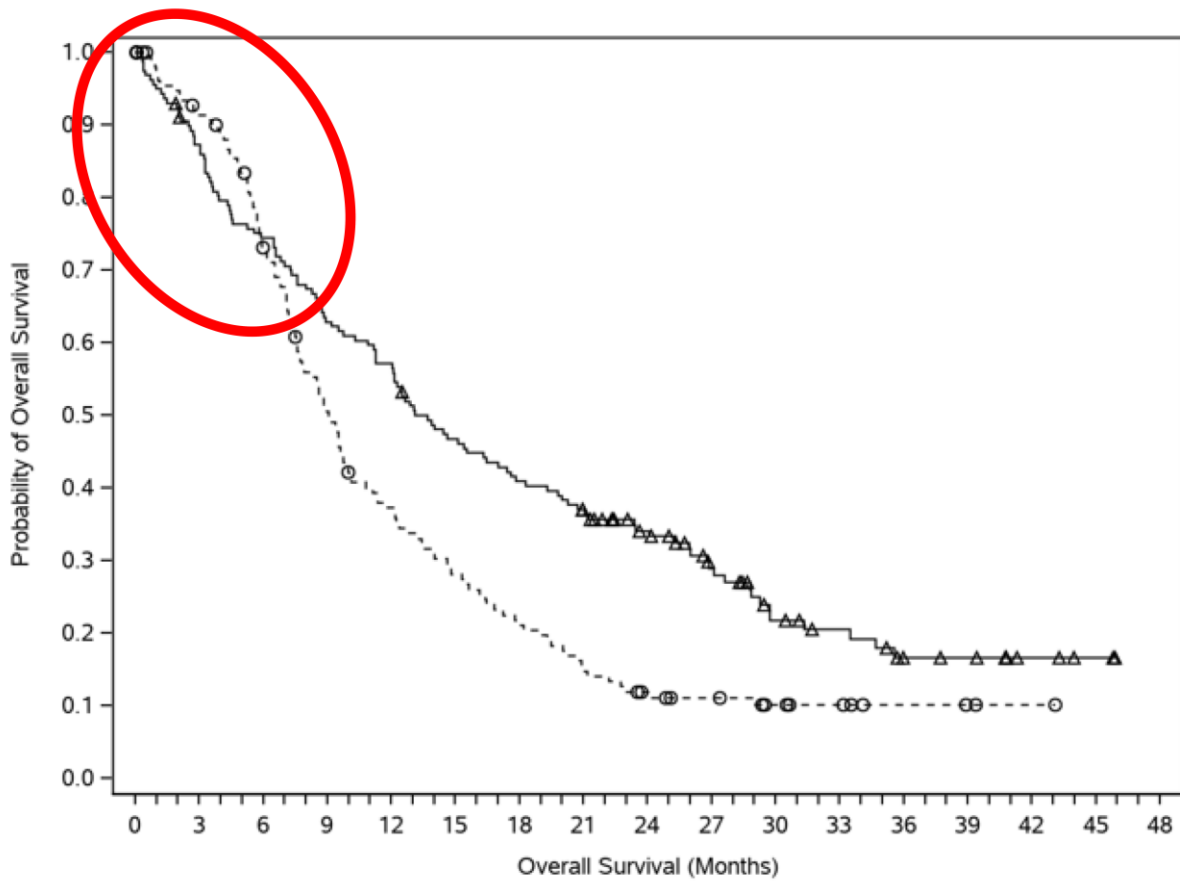
Endpunkt Progressionsfreie Überlebenszeit

Im primären Studienendpunkt der progressionsfreien Überlebenszeit zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen. Auch das entspricht der klinischen Erfahrung, nach der bei vielen Pat. vor allem eine stabile Krankheitssituation bei dem ansonsten rasch progredienten und mit sehr belastender Symptomatik assoziierten Krankheitsbild erreicht wird.

Endpunkt Gesamtüberlebenszeit

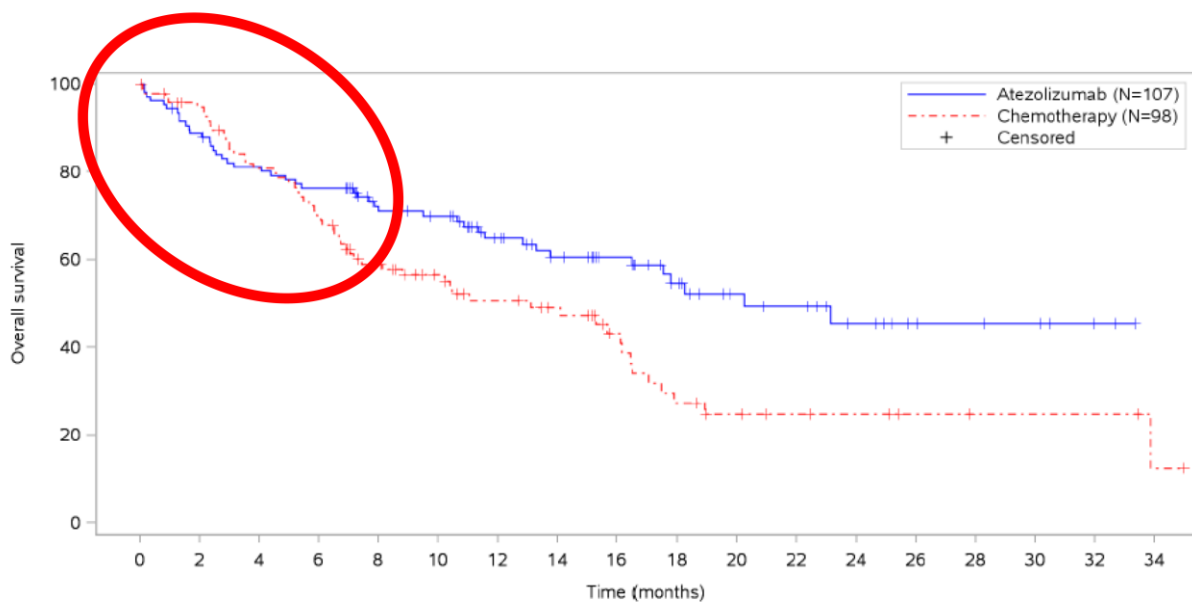
Der Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit bei den PD-L1-positiven Pat. ist statistisch hoch signifikant. Allerdings zeigte sich in den ersten 6 Monaten eine transiente Überlegenheit der Chemotherapie, siehe Abbildung 1.

Abbildung 1: Checkmate 648 – Gesamtüberleben



Dieses Phänomen ist nicht neu, und wurde auch in bisherigen Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei der Immuntherapie des NSCLC mit hoher Expression von PD-L1 ($\geq 50\%$) diskutiert, siehe Abbildung 2 [7].

Abbildung 2: IMpower 110 – Gesamtüberleben (NSCLC Atezolizumab vs Chemotherapie) [7]



Auf der Basis dieser Beobachtungen empfehlen wir bei rasch progredienten Karzinomen in den ersten Monaten eine Kombination von Chemo- und Immuntherapie.

Die Immuntherapie mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Nivolumab ist der neue Standard bei Pat. mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, entweder in Kombination mit Ipilimumab oder mit Chemotherapie.

7. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2015 - 2016, Häufigkeiten und Trends: Ösophagus, 12. Ausgabe 2020; 28 – 30.
2. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Oktober 2021. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-023OL.html>
3. Stahl M et al.: Ösophaguskarzinom, Onkopedia, April 2020. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom/@_@guideline/html/index.html
4. Lagergren J, Smyth E, Cunningham D, Lagergren P: Oesophageal cancer. Lancet 390:2383–2396, 2017. DOI: [10.1016/S0140-6736\(17\)31462-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31462-9)
5. Doki Y, Ajani JA, Kato K et al.: Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. N Engl J Med 386:449-462, 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa2111380](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2111380)
6. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-322-1>
7. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4847/2021_05_17_Modul4A_Atezolizumab.pdf
8. Möhler M, Maderer A, Thuss-Patience PC et al.: Cisplatin and 5-fluorouracil with or without epidermal growth factor receptor inhibition panitumumab for patients with non-resectable, advanced or metastatic oesophageal squamous cell cancer: a prospective, open-label, randomised phase III AIO/EORTC trial (POWER). Ann Oncol 31:228-235, 2020. DOI: [10.1016/j.annonc.2019.10.018](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.018)

Stellungnehmer

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Dirk Arnold (Asklepios Tumorzentrum Hamburg), Prof. Dr. Florian Lordick (Universitätsklinikum, Universitäres Krebszentrum Leipzig UCCL, Leipzig), Prof. Dr. Markus Möhler (Universitätsmedizin Mainz, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Gastroenterologische Onkologie, Mainz), Prof. Dr. Rainer Porschen (Kreiskrankenhaus Osterholz, Osterholz-Scharmbeck) und Prof. Dr. Michael Stahl (Evangelische Huysensstiftung, Kliniken Essen-Mitte, Essen) erarbeitet.