

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

22. April 2021

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

**Nivolumab
(Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, nach Vorbehandlung)**

veröffentlicht am 1. April 2021

Vorgangsnummer 2021-01-01-D-618

IQWiG Bericht Nr. 1087

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. Krankheitsfreies Überleben
 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

Geschäftsführender Vorsitzender
Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

Vorsitzender
Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Mitglied im Vorstand
Prof. Dr. med. Maïke de Wit

Mitglied im Vorstand
PD Dr. med. Ingo Tamm

1. Zusammenfassung

Diese frühe Nutzenbewertung von Nivolumab (Opdivo®) betrifft eine weitere Indikation zum Einsatz dieses Immuncheckpoint-Inhibitors und ist das erste Verfahren zu einem neuen Arzneimittel beim Ösophaguskarzinom. Nivolumab ist als Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren, fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie indiziert. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatz-nutzen	Ergebnis-sicherheit
-	Best Supportive Care	beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand und Komorbidität, Ansprechen auf Vortherapie und Patientenwunsch. Basis in dieser Behandlungssituation ist Best Supportive Care. Ergänzend eingesetzte Zytostatika sind vor allem Taxane (Docetaxel oder Paclitaxel), in Einzelfällen auch Irinotecan sowie Bestandteile der Erstlinientherapie, wenngleich beide Alternativen mit deutlich weniger Daten und Erfahrungen belegt sind als eine Zweitlinientherapie mit Taxanen. In Patienten mit gutem Allgemeinzustand wird eine zytostatische Therapie Standard in Deutschland angewandt.
- Basis der frühen Nutzenbewertung zum Vergleich von Nivolumab vs Taxane ist die randomisierte, offene Phase-III-Studie ATTRACTION-3. 96% der Patient*innen kamen aus dem asiatischen Raum.
- Nivolumab führte gegenüber Taxanen zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,77; Median 2,5 Monate, absoluter Unterschied 13% nach 12 Monaten, 10% nach 18 Monaten). Die Ansprechraten waren gleich, die progressionsfreie Überlebenszeit nicht unterschiedlich.
- Die Rate schwerer, Therapie-assoziiertes Nebenwirkungen war im Nivolumab-Arm viel niedriger als im Kontroll-Arm (18 vs 63%). Die Rate von Therapieabbrüchen war in den beiden Studienarm vergleichbar.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Nivolumab den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Nivolumab ist das erste, in den letzten 10 Jahren neu zugelassene Arzneimittel beim fortgeschrittenen Plattenepithel des Ösophagus. Es ist eine neue Option mit klinischem Nutzen bei Patient*innen mit Plattenepithelkarzinom nach systemischer Vortherapie.

Aufgrund der niedrigen Zahl von Patient*innen aus dem europäischen Raum in der Zulassungsstudie kann der Zusatznutzen für diese Subpopulation nicht zuverlässig quantifiziert werden.

2. Einleitung

Ösophaguskarzinome machen ca. 1% aller malignen Erkrankungen aus [1, 2]. Klinisch relevant ist die Unterscheidung zwischen Plattenepithel- und Adenokarzinomen. Ca. 30-40% der Patienten befinden

sich bei Erstdiagnose prinzipiell in einem resektablen Stadium. Insbesondere bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom sind häufig Komorbiditäten zu beachten mit einer daraus resultierenden eingeschränkten funktionellen Operabilität. Das 5-Jahres-Überleben mit alleiniger Resektion liegt um 20%. Multimodale Konzepte verbessern bei lokal fortgeschrittenen Tumoren die Prognose, sie können aufgrund des grundsätzlich guten Ansprechens auf Chemo- und Strahlentherapie zudem einen Organerhalt ermöglichen.

Für metastasierte Plattenepithelkarzinome des Ösophagus bleibt eine platinbasierte Chemotherapie trotz geringer Evidenz die Behandlung der Wahl. Für die Adenokarzinome des Ösophagus stehen in Analogie zum Magenkarzinom neben der kombinierten Chemotherapie auch personalisierte Therapieansätze zur Verfügung.

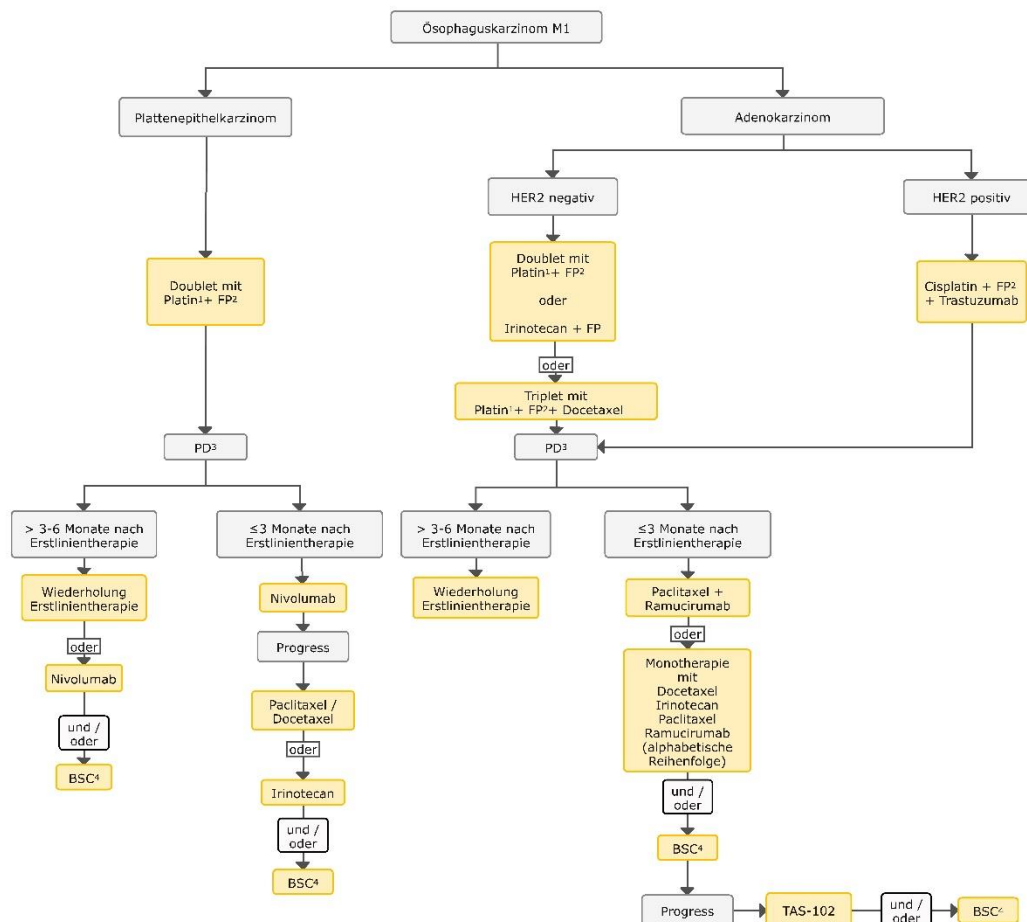
Es bestehen deutliche geographische Unterschiede in der allgemeinen Inzidenz von Ösophaguskarzinomen, aber auch für das Verhältnis von Plattenepithel- und Adenokarzinomen.

In Deutschland werden jährlich ungefähr 5.500 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 1.600 Neuerkrankungsfälle bei Frauen diagnostiziert [3]. Plattenepithelkarzinome machen 50% aller Krebserkrankungen der Speiseröhre aus.

3. Stand des Wissens

Eine systemische Therapie kann das Überleben bei Patienten mit Ösophaguskarzinom im Stadium IV verlängern und ist daher Therapie der Wahl. Beim Plattenepithelkarzinom ist dies nicht durch Phase III-Studien belegt. Dennoch wird die palliative Chemotherapie als Standard empfohlen [1, 2, 4], siehe Abbildung 1.

Abbildung 1: Therapiealgorithmus für das metastasierte Ösophaguskarzinom [2]



¹Risikofaktoren: L1, V1, G3/G4, R1 basal, tiefe Submukosainfiltration;

²Thorakal: 16 bis 40 cm hinter der Zahnreihe;

³ wenn medizinisch nicht operabel;

⁴ BSC: best supportive care

Das mediane Gesamtüberleben bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom im Stadium IV in einem guten Allgemeinzustand liegt unter einem Jahr [5]. Zur Beurteilung des Nutzens einer systemischen Therapie liegen keine Daten aus randomisierten Phase III Studien vor, die eine Verlängerung des Überlebens im Vergleich zu Best Supportive Care belegen können. Viele Empfehlungen erfolgen aufgrund der fehlenden Evidenz im Analogieschluss zu den Plattenepithelkarzinomen aus dem Kopf-Hals-Bereich.

Als Standard gilt eine Kombinations-Chemotherapie aus Cisplatin und 5-FU. Wenngleich keine vergleichenden Daten vorliegen, kann die vermutlich gleich wirksame Kombinationstherapie mit FOLFOX wegen der geringeren Toxizität ebenfalls empfohlen werden [6, 7]. Wegen der häufig vorliegenden Dysphagie werden orale Therapien beim Ösophaguskarzinom eher selten eingesetzt.

In der Zweitlinientherapie empfiehlt die S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus [1]:

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

Phase II Studien weisen auf eine prinzipielle Wirksamkeit von Taxanen, Platinderivaten oder Irinotecan in der Zweit- und Drittlinientherapie hin [5, 8]. Diese werden patientenindividuell in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand, vom Ansprechen auf die Erstlinientherapie, der Komorbiditäten und dem Patientenwunsch eingesetzt. Basis der Behandlung in dieser Therapiesituation ist Best Supportive Care zur Stabilisierung des Allgemeinzustands und Linderung von Symptomen.

Die Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren beim Plattenepithelkarzinom des aero-digestiven Trakts wurde vor allem bei nichtkleinzelligen Lungenkarzinom und bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich gezeigt. In jüngster Zeit werden zunehmend auch Daten zum Plattenepithelkarzinom des Ösophagus publiziert. Die Risikofaktoren, Pathogenese und Tumorbilogie weisen große Ähnlichkeit zwischen Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region und denen der Speiseröhre auf. Auch die Patientencharakteristika sind vergleichbar. Ergebnisse randomisierter Studien sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst.

Tabelle 2: Immuncheckpoint-Inhibitoren beim fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach Vorbehandlung

Studie ¹	Patienten ² Design ³	Kontrolle	Neue Therapie	N ⁵	RR ⁶	PFÜ ⁷ HR ⁸	ÜL ⁹ HR ⁸
ATTRACTION-3, Dossier	Zweitlinie	Docetaxel oder Paclitaxel	Nivolumab	419	16,3 vs 15,7 n. s.	4,04 vs 1,68 n. s.	8,38 vs 10,9 0,77 p = 0,0189

KEYNOTE-181 [10]	Zweitlinie	Docetaxel oder Paclitaxel oder Irinotecan	Pembrolizumab	401	7,4 vs 16,7	3,1 vs 2,2 n. s.	7,1 vs 8,2 0,78 p = 0,0095
---------------------	------------	---	---------------	-----	-------------	-------------------------	--

¹ N - Anzahl Patientinnen; ² RR – Remissionsrate; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ PFÜ – Progressionsfreies Überleben oder TTP - Zeit bis zum Progress, in Monaten; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberleben, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. s. - nicht signifikant;

Auf der Basis dieser Daten wurde Nivolumab im Juni 2020 von der FDA und im Oktober 2020 von der EMA für die Therapie des fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus nach systemischer Vortherapie zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Nivolumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die Leitlinien empfehlen eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung der Remissionsdauer nach der Vortherapie. Optionen sind Taxane, Irinotecan oder eine Wiederholung der Erstlinientherapie.

Diese Optionen der systemischen Therapie ergänzen Best Supportive Care. Sie stabilisieren den Allgemeinzustand und lindern Symptome. Auswirkungen auf die Überlebenszeit wurden bislang nicht in ausreichendem Umfang untersucht. Dennoch gilt die Behandlung von Patienten mit ausreichendem Allgemeinzustand mit einer der oben benannten chemotherapeutischen Optionen plus Best supportive Care als angewandter Standard in Deutschland.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie ATTRACTION-3 zum Vergleich von Nivolumab vs Taxan. Die Studie war international, allerdings wurden nur 4% der Patient*innen im nicht-asiatischen Raum rekrutiert.

Datenschnitt war der 12. November 2018.

Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [9].

4. 3. Patienten-relevante Endpunkte

4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patient*innen mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Progress oder Refraktärität unter einer systemischen Vortherapie. Die Gesamtüberlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Hier zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung mit einer Hazard Ratio von 0,77, einem Median von 2,5 Monaten einem absoluten Unterschied von 13% (47% gegenüber 34%) nach einem Jahr und 10% (31% gegenüber 21%) nach eineinhalb Jahren. Die Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit ist auch klinisch relevant.

4. 3. 2. Morbidität

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

Die progressionsfreie Überlebenszeit war einer der sekundären Studienendpunkte. Nivolumab führt nicht zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Der Median liegt unterhalb des Medians unter Therapie mit Taxanen.

Die Ansprechrate von Nivolumab gegenüber Taxanen war vergleichbar.

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

Daten zum Gesundheitszustand wurden mittels EQ-5D-VAS erhoben. Dabei zeigt sich ein Unterschied zugunsten von Nivolumab bei der Zeit bis zur ersten Verschlechterung (HR 0,69).

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse im Grad 3/4 traten deutlich seltener im Nivolumab- als im Kontrollarm auf, **18** vs **63%**. Eine Nebenwirkung im Grad 3/4, die häufiger als im Kontroll-Arm auftrat, war eine Anämie. Als Nivolumab-assoziierte Todesfälle wurden eine interstitielle Lungenerkrankung und eine Pneumonitis gewertet [9].

Die Rate von Therapieabbrüchen war in den beiden Studienarm gleich, **14,4** vs **15,9%**.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist sehr kurz. Der Kontrollarm der Zulassungsstudie mit den Taxanen wird nicht als angemessen bewertet.

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 anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [11, 12].

ESMO-MCBS v1.1 für Nivolumab: 4

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Nivolumab ist das erste neu zugelassene Arzneimittel für das fortgeschrittene Ösophaguskarzinom, das im Rahmen des AMNOG-Verfahrens bewertet wird. Die Ergebnisse einer Wirksamkeit von Nivolumab in dieser Indikation sind plausibel, nachdem auch Pembrolizumab eine Wirksamkeit zeigt [10] und vergleichbare Ergebnisse bei den pathophysiologisch sehr ähnlichen Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich erzielt wurden. Dennoch hat die Zulassungsstudie einige Limitationen:

Kontrollarm

Der Kontrollarm bestand ausschließlich aus Taxanen. Nach Leitlinienempfehlungen sind auch Irinotecan oder eine Wiederholung der Erstlinientherapie mit Fluoropyrimidinen und Platinderivaten möglich, sind jedoch mit deutlich weniger Daten belegt und werden in der Versorgungsrealität seltener zum Einsatz gebracht. Der Einsatz von Taxanen ist zwar eine Begrenzung gegenüber der Versorgung, entspricht allerdings der Versorgungsrealität in Deutschland. Bei Patient*innen, die für eine Zweitlinienchemotherapie medizinisch ungeeignet erscheinen oder keine Motivation für eine weitere Chemotherapie

aufbringen, wird auch ausschließlich Best Supportive Care durchgeführt. Da nicht zu erwarten ist, dass der Einsatz von Taxanen die Überlebenszeit verkürzt, ist das Ergebnis einer Verlängerung der Überlebenszeit im Nivolumab-Studienarm valide. Alleine mit Best Supportive Care behandelte Patienten weisen in der Regel Kontraindikationen gegen eine Chemotherapie auf, insbesondere im Sinne von Einschränkung des Allgemeinzustands, und würden damit die Selektionskriterien für eine Teilnahme an der ATTRACTION-03-Studie nicht erfüllt haben. Patienten mit einem eingeschränkten Allgemeinzustand (EGOG Performancestatus ≥ 2) wären demnach auch nach heutigem Wissensstand keine geeigneten Kandidaten für eine Behandlung mit Nivolumab.

In der Regel wird in Deutschland den meisten Patient*innen mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Allgemeinzustand es erlaubt, eine Zweitlinientherapie mit Taxanen angeboten mit dem Ziel, Symptome zu lindern und erfahrungsgemäß bei einigen Patienten eine Überlebensverlängerung zu erreichen. Ein Vergleich mit Taxanen entspricht, wie oben ausgeführt, der Behandlungsrealität. Bei einem Vergleich mit BSC wäre sogar ein höherer Unterschied im Überleben zu erwarten.

Die hohe Rate unerwünschter Ereignisse im Kontrollarm ist zumindest teilweise durch die Toxizität der Chemotherapie bedingt. Sie wäre niedriger bei Best Supportive Care, und möglicherweise qualitativ anders oder sogar niedriger bei Verwendung anderer Zytostatika. Es ist dennoch nicht anzunehmen, dass die Toxizität der Taxane zu einem verkürzten Überleben im Kontrollarm geführt hat. Außerdem ist -wie oben beschrieben- eine zytostatische Therapie in dieser Population angewandter Standard in Deutschland.

Patientenpopulation

Die Zulassungsstudie war prinzipiell auch für „westliche Patienten“ geöffnet. Tatsächlich wurden jedoch nahezu ausschließlich (96%) Patienten aus Asien eingeschlossen. Der Hauptgrund ist wahrscheinlich in der deutlich unterschiedlichen Prävalenz der Erkrankung zu suchen. Während in Asien das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus eine sehr häufige Erkrankung ist, zählt es in Europa zu den seltenen Tumorentitäten. Die EMA hat dennoch eine Übertragbarkeit auf den europäischen Versorgungskontext anerkannt.

Subgruppen

In den Subgruppenanalysen zeigt sich kein signifikanter Einfluss des PD-L1-Tumorexpressions-Status. Diese Beobachtung deckt sich nur teilweise mit anderen Studien beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus.

Nivolumab ist, vergleichbar seiner Anwendung beim Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, eine empfehlenswerte Option für die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach systemischer Vortherapie. Die Überlebenszeit findet sich unter einer Behandlung mit Nivolumab signifikant verlängert. Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist niedrig und entspricht dem Spektrum der Immuncheckpoint-Inhibitoren.

7. Literatur

1. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Dezember 2018. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-023OL.html>
2. Stahl M et al.: Ösophaguskarzinom, Onkopedia, Dezember 2018. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom/@@guideline/html/index.html>

3. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2015 - 2016, Häufigkeiten und Trends: Ösophagus, 12. Ausgabe 2020; 28 – 30.
4. Moehler M, Maderer A, Thuss-Patience PC et al.: Cisplatin and 5-fluorouracil with or without epidermal growth factor receptor inhibition panitumumab for patients with non-resectable, advanced or metastatic oesophageal squamous cell cancer: a prospective, open-label, randomised phase III AIO/EORTC trial (POWER). *Ann Oncol* 31:228-235, 2020. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.10.018
5. Lagergren J, Smyth E, Cunningham D, Lagergren P: Oesophageal cancer. *Lancet* 390:2383–2396, 2017. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31462-9
6. Conroy T, Galais M-P, Raoul J-L et al.: Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 15:305–314, 2014. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70028-2
7. Adenis A, Bennouna J, Etienne P et al.: Continuation versus discontinuation of first-line chemotherapy in patients with metastatic squamous cell oesophageal cancer: A randomised phase II trial (E-DIS). *Eur J Cancer* 111:12-20, 2019. DOI: Thallinger CMR, Raderer M, Hejna M. Esophageal cancer: a critical evaluation of systemic second-line therapy. *J Clin Oncol*. 10. Dezember 29:4709–4714, 2011. DOI:10.1200/JCO.2011.36.7599
8. Abraham P, Gricar J, Zhang Y, Shankaran V et al.: Real-World Treatment Patterns and Outcomes in Patients Receiving Second-Line Therapy for Advanced/Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Adv Ther* 37:3392-3403, 2020. DOI: [10.1007/s12325-020-01394-y](https://doi.org/10.1007/s12325-020-01394-y)
9. Kato K, Cho B, Takahashi M, Okada M, Lin C, Chin K, u.a. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase III trial. *Lancet Oncol*. November 20:1506-1517, 2019. [DOI:10.1016/S1470-2045\(19\)30626-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30626-6)
10. Kojima T, Shah MA, Muro K et al.: Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. *J Clin Oncol* 38:4138-4148, 2020. DOI: [10.1200/JCO.20.01888](https://doi.org/10.1200/JCO.20.01888)
11. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
12. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. *Ann Oncol* 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Salah Al-Batran (Zentrum Krankenhaus Nordwest, Institut für klinisch-onkologische Forschung und Zentrum für gastrointestinale Tumore, Frankfurt), PD Dr. Gunther Klautke, Klinik für Radioonkologie, Klinikum Chemnitz), Prof. Dr. F. 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 (Kreis Krankenhaus Osterholz, Osterholz-Scharmbeck) PD Dr. Marianne Sinn (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg) und PD Dr. Peter Thuss-Patience (Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Berlin), erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Maike de Wit
Mitglied im Vorstand

PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Prof. Dr. Britta Siegmund
Vorstand Leitlinien und
Stellungnahmen