



IQWiG-Berichte – Nr. 1087

# **Nivolumab (Ösophaguskarzinom) –**

## **Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neues Anwendungsgebiet)**

### **Dossierbewertung**

Auftrag: A20-121  
Version: 1.0  
Stand: 30.03.2021

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Nivolumab (Ösophaguskarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

17.12.2020

## **Interne Auftragsnummer**

A20-121

## **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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Christoph F. Dietrich, Kliniken Hirslanden, Salem-Spital, Bern

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.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Raphaela Gorris
- Christiane Balg
- Charlotte Guddat
- Marco Knellingen
- Sabine Ostlender
- Daniela Preukschat
- Min Ripoll
- Beate Wieseler

**Schlagwörter:** Nivolumab, Ösophagus-Karzinom – Plattenepitheliales, Nutzenbewertung

**Keywords:** Nivolumab, Esophageal Squamous Cell Carcinoma, Benefit Assessment

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>6</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>8</b>
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>10</b>
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>10</b>
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>11</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 L, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>11</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.1.2 Therapeutischer Bedarf .....	11
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	11
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	17
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 L, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>17</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	17
3.2.2 Verbrauch .....	18
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	18
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	18
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	18
3.2.6 Versorgungsanteile .....	18
<b>4 Zusammenfassung der Dossierbewertung</b> .....	<b>19</b>
<b>4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete</b> .....	<b>19</b>
<b>4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>19</b>

<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>20</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>21</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>22</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>23</b>
<b>Anhang A – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen) .....</b>		<b>26</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab .....	3
Tabelle 3: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	5
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab .....	6
Tabelle 5: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	10
Tabelle 6: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	19
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	20
Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr .....	21

## Abbildungsverzeichnis

### Seite

Abbildung 1: Schema zum Vorgehen des pU bei der Bestimmung der Zielpopulation ..... 12

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BSC	Best supportive Care
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch



## **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 erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.12.2020 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 externer Sachverständiger (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.

### **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](http://www.g-ba.de)).

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhang. 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

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

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen 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 17.12.2020 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom mit Plattenepithel-Histologie. Die Behandlung erfolgt bei Patientinnen und Patienten, die zuvor eine fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie erhielten.

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 <sup>a</sup>
Erwachsene mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom mit Plattenepithel-Histologie, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie <sup>b, c</sup>	BSC <sup>d</sup>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass vom geplanten Anwendungsgebiet auch Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom nach einer Erstlinientherapie umfasst sind. c. Patientinnen und Patienten, für welche die Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung angezeigt ist, stellen innerhalb der vom Anwendungsgebiet umschriebenen Patientengruppe Ausnahmefälle dar und werden im Rahmen der vorliegenden Fragestellung nicht betrachtet. Als Zielpopulation wird von denjenigen Patientinnen und Patienten ausgegangen, für die in der Regel eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist. d. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

Der pU weicht von der Festlegung des G-BA ab. Er teilt die Patientenpopulation des Anwendungsgebiets in 2 Teilpopulationen auf. Er postuliert eine Teilpopulation von Patientinnen und Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt sei, und benennt für diese Gruppe als zweckmäßige Vergleichstherapie eine weitere antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes. Für eine zweite Teilpopulation des Anwendungsgebiets

sieht der pU eine weitere antineoplastische Therapie als nicht angezeigt an. Für diese Patientinnen und Patienten benennt er BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgemäß. Die Bewertung wird für die Gesamtpopulation im Anwendungsgebiet anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC vorgenommen.

### **Ergebnisse**

Der pU identifiziert mit seiner Informationsbeschaffung die Zulassungsstudie ATTRACTION-3 und zieht sie für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab für die Teilpopulation derjenigen Patientinnen und Patienten heran, für die aus seiner Sicht eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist. Diese randomisierte kontrollierte Studie (RCT) ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch nicht geeignet, da die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie BSC im Kontrollarm der Studie nicht adäquat umgesetzt ist. Im Vergleichsarm der Studie ATTRACTION-3 wurden die Patientinnen und Patienten einer Monochemotherapie mit Docetaxel oder Paclitaxel zugewiesen. Darüber hinausgehende Behandlungsoptionen, die laut Leitlinien zur symptomatischen Behandlung des fortgeschrittenen Ösophaguskarzinoms im Sinne einer BSC eingesetzt werden, waren verboten.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC bei Erwachsenen mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom mit Plattenepithel-Histologie, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, liegen somit keine geeigneten Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

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

Tabelle 3: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom mit Plattenepithel-Histologie, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie <sup>b, c</sup>	BSC <sup>d</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass vom geplanten Anwendungsgebiet auch Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom nach einer Erstlinientherapie umfasst sind.</p> <p>c. Patientinnen und Patienten, für welche die Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung angezeigt ist, stellen innerhalb der vom Anwendungsgebiet umschriebenen Patientengruppe Ausnahmefälle dar und werden im Rahmen der vorliegenden Fragestellung nicht betrachtet. Als Zielpopulation wird von denjenigen Patientinnen und Patienten ausgegangen, für die in der Regel eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist.</p> <p>d. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

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 Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom mit Plattenepithel-Histologie. Die Behandlung erfolgt bei Patientinnen und Patienten, die zuvor eine fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie erhielten.

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 <sup>a</sup>
Erwachsene mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom mit Plattenepithel-Histologie, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie <sup>b, c</sup>	BSC <sup>d</sup>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass vom geplanten Anwendungsgebiet auch Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom nach einer Erstlinientherapie umfasst sind.</p> <p>c. Patientinnen und Patienten, für welche die Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung angezeigt ist, stellen innerhalb der vom Anwendungsgebiet umschriebenen Patientengruppe Ausnahmefälle dar und werden im Rahmen der vorliegenden Fragestellung nicht betrachtet. Als Zielpopulation wird von denjenigen Patientinnen und Patienten ausgegangen, für die in der Regel eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist.</p> <p>d. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

Der pU weicht von der Festlegung des G-BA ab. Er teilt die Patientenpopulation des Anwendungsgebiets in 2 Teilpopulationen auf. Er postuliert eine Teilpopulation von Patientinnen und Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt sei, und benennt für diese Gruppe als zweckmäßige Vergleichstherapie eine weitere antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes. Für eine zweite Teilpopulation des Anwendungsgebiets sieht der pU eine weitere antineoplastische Therapie als nicht angezeigt an. Für diese Patientinnen und Patienten benennt er BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie. Seine Einschätzung begründet der pU mit Aussagen aus krankheitsspezifischen Leitlinien [3-6] sowie mit dem Versorgungskontext in Deutschland basierend auf einer vom pU beauftragten retrospektiven Analyse von Patientenakten (Modul 3 L). Dabei setzt der pU die von ihm benannte antineoplastische Therapie mit einer systemischen Chemotherapie gleich, die in den Leitlinien unter den Therapieoptionen für das vorliegende Anwendungsgebiet aufgeführt ist. Die Analyse der Patientenakten zeige laut pU, dass nur ein geringer Anteil von Patientinnen

und Patienten BSC und die Mehrheit der Patientinnen und Patienten eines der beiden Taxane Docetaxel oder Paclitaxel erhalte.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgemäß, da der pU somit im vorliegenden Anwendungsgebiet von 2 distinkten Patientenpopulationen ausgeht, die sich in ihrem Therapiebedarf unterscheiden: eine benötige eine weitere antineoplastische Therapie, für die andere sei BSC geeignet. Dabei definiert der pU jedoch nicht, durch welche Kriterien sich die beiden Populationen voneinander abgrenzen lassen. Insbesondere bleibt unklar, welches Therapieziel durch eine weitere antineoplastische Therapie erreicht werden soll.

Aus den Aussagen der Leitlinien (maßgeblich: S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) [4], Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) [3], Leitlinie des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) [5]) ist das Vorgehen des pU nicht abzuleiten. Die Leitlinien formulieren für das in dieser Nutzenbewertung betrachtete Krankheitsstadium des Ösophaguskarzinoms nach erfolgter Erstlinientherapie explizit keine unterschiedlichen Therapieziele mehr, die sich an bestimmten Patientencharakteristika orientieren. Das übergreifende Therapieziel ist Palliation, d. h. eine zielgerichtete Antitumorthherapie zur Verlängerung des Überlebens kommt hier nicht mehr zum Einsatz. Vielmehr soll sich die Behandlung der Patientinnen und Patienten auf ein individuelles Vorgehen zur Linderung typischer Symptome der fortgeschrittenen Erkrankung konzentrieren. Dabei stehen verschiedene, interdisziplinär zusammengestellte Therapieoptionen zur Verfügung, die als multimodale Therapie auch miteinander kombiniert werden können. Die Optionen sind neben einer Strahlentherapie, endoskopischen und chirurgischen Methoden bei gutem Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten auch eine Chemotherapie zur Symptomkontrolle. Für die Wirksamkeit einer Zweitlinienchemotherapie in Form einer Überlebensverlängerung, des Erhalts der Lebensqualität oder etwa für die Überlegenheit einer isolierten Chemotherapie im Vergleich zu anderen Optionen der multimodalen palliativen Behandlung liegt keine belastbare Evidenz vor. Die AWMF-Leitlinie beschreibt deshalb die Symptomkontrolle auch nur als ein theoretisches Therapieziel für eine Zweitlinienchemotherapie. Die Entscheidung, eine Therapieoption alleinig oder in Kombination mit anderen anzuwenden, richtet sich somit nicht singular nach einem Patientencharakteristikum wie dem Allgemeinzustand (siehe Abschnitt 2.3 zur Eignung der vom pU vorgelegten Daten), sondern sollte im Hinblick auf das Vorliegen der individuellen Symptomatik einer jeden Patientin / eines jeden Patienten getroffen werden.

Zusammenfassend existieren im vorliegenden Anwendungsgebiet somit weder abgrenzbare Patientenpopulationen mit unterschiedlichen Therapiezielen noch gibt es Evidenz dafür, dass eine Zweitlinienchemotherapie den anderen Optionen im Rahmen der BSC überlegen ist. Die Bewertung wird daher für die Gesamtpopulation im Anwendungsgebiet anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC vorgenommen.

### 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 30.09.2020)
- bibliografische Recherche zu Nivolumab (letzte Suche am 30.09.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Nivolumab (letzte Suche am 30.09.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Nivolumab (letzte Suche am 24.09.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Nivolumab (letzte Suche am 19.01.2021)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante randomisierte kontrollierte Studie (RCT) für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Die vom pU herangezogenen Daten eignen sich nicht für die Nutzenbewertung von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies wird im Folgenden begründet. Dazu werden zunächst die vom pU berücksichtigten Daten beschrieben.

#### Vom pU vorgelegte Evidenz

Der pU identifiziert mit seiner Informationsbeschaffung die Zulassungsstudie ATTRACTION-3 [7] und zieht sie für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab für die Teilpopulation derjenigen Patientinnen und Patienten heran, für die aus seiner Sicht eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist.

Bei der Studie ATTRACTION-3 handelt es sich um eine offene RCT zum Vergleich von Nivolumab mit einer Monochemotherapie mit Docetaxel oder Paclitaxel nach Maßgabe des Arztes. Eingeschlossen wurden Erwachsene mit einem Ösophaguskarzinom, die gegenüber einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie refraktär oder intolerant waren, bereits ein Therapieregime erhalten hatten und nicht für eine radikale Resektion geeignet waren. 419 Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis von 1:1 den beiden Studienarmen randomisiert zugeteilt. Die Patientinnen und Patienten mussten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen. Vor der Randomisierung wurde für jede Patientin und jeden Patienten von der Prüfarztin / dem Prüfarzt festgelegt, ob im Fall der Zuteilung zum Kontrollarm der Studie die Monochemotherapie mit Docetaxel oder mit Paclitaxel durchgeführt wird. Zusätzlich zu den medikamentösen Therapieoptionen Nivolumab oder Docetaxel / Paclitaxel waren per Protokoll keine weiteren Interventionen wie beispielsweise operative Maßnahmen oder Radio- /



Chemotherapie erlaubt. Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben, patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren der Gesundheitszustand und unerwünschte Ereignisse.

### **Fehlende Eignung der vom pU vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung**

Die Studie ATTRACTION-3 ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht geeignet, da die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie BSC im Kontrollarm der Studie nicht adäquat umgesetzt ist. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Die Patientinnen und Patienten der Studie befanden sich zwar in einem guten Allgemeinzustand (ECOG-PS 0 oder 1) und kamen daher grundsätzlich gemäß Leitlinien [3-5] für eine systemische Therapie zur Symptomkontrolle im Rahmen der palliativen Behandlung infrage. Allerdings beschreiben die Leitlinien explizit, dass die Entscheidung für eine Therapieoption allein oder für die Kombination mit anderen Optionen immer an der individuellen Symptomatik der Patientinnen und Patienten ausgerichtet ist und nicht an übergeordneten Patientencharakteristika festgemacht werden kann. In der Studie ATTRACTION-3 waren zusätzliche, über die Monochemotherapie hinausgehende Behandlungsoptionen, die zur symptomatischen Behandlung des fortgeschrittenen Ösophaguskarzinoms im Sinne einer BSC eingesetzt werden, verboten. Folglich war es nicht möglich, die palliative Behandlung der Patientinnen und Patienten auf ihre individuelle Symptomatik hin auszurichten. Der pU begründet nicht, warum sowohl die Anwendung einer Monochemotherapie als auch die Vorauswahl der beiden Substanzen Docetaxel und Paclitaxel die einzige bzw. beste patientenindividuelle Wahl für alle Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe darstellen. Der pU beschreibt auch nicht, warum über den Verlauf der Studie eine Anpassung der Therapie an die individuelle Symptomatik der Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe durch Hinzunahme weiterer Therapieoptionen zur Monochemotherapie nicht erforderlich war.

Damit kann insgesamt nicht davon ausgegangen werden, dass eine multimodale individuelle symptomorientierte Therapie im Sinne von BSC für die Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe der Studie ATTRACTION-3 über die Anwendung einer Monochemotherapie als einzige Therapieoption ausreichend abgedeckt ist.

Darüber hinaus beschreibt die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) in den Zulassungsunterlagen [8], dass durch die Wahl der Monochemotherapie mit Taxanen (Docetaxel oder Paclitaxel) anstelle von BSC als Vergleichstherapie grundsätzlich die Möglichkeit besteht, dass die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Nivolumab in der Studie ATTRACTION-3 überschätzt wird. Den Grund dafür sieht die EMA in der (erwarteten) geringen Wirksamkeit der Taxane in Kombination mit einer erhöhten Toxizität, einer Verringerung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und evtl. sogar mit einem schlechteren Gesamtüberleben.

## 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC bei Erwachsenen mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom mit Plattenepithel-Histologie, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, liegen keine geeigneten Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## 2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom mit Plattenepithel-Histologie, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie <sup>b, c</sup>	BSC <sup>d</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.            b. Es wird davon ausgegangen, dass vom geplanten Anwendungsgebiet auch Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom nach einer Erstlinientherapie umfasst sind.            c. Patientinnen und Patienten, für welche die Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung angezeigt ist, stellen innerhalb der vom Anwendungsgebiet umschriebenen Patientengruppe Ausnahmefälle dar und werden im Rahmen der vorliegenden Fragestellung nicht betrachtet. Als Zielpopulation wird von denjenigen Patientinnen und Patienten ausgegangen, für die in der Regel eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist.            d. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht insofern von der des pU ab, als dieser auf Basis der Ergebnisse der Studie ATTRACTION-3 für Patientinnen und Patienten, für die aus seiner Sicht eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist, einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

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 L, Abschnitt 3.2)**

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

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Nivolumab [9]. Demnach ist Nivolumab als Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie indiziert.

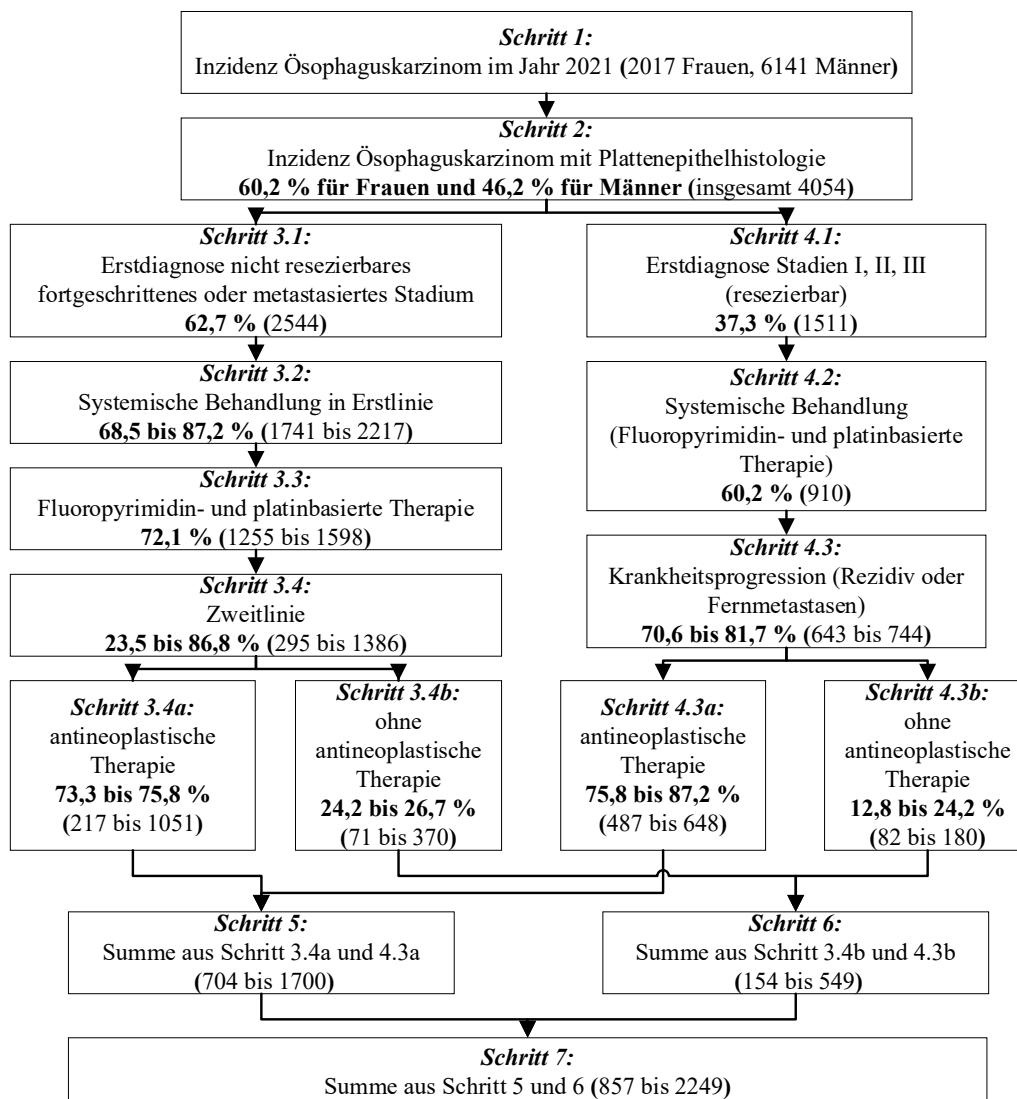
Der G-BA hat weiterhin im Rahmen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie spezifiziert, dass vom geplanten Anwendungsgebiet auch Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom nach einer Erstlinientherapie umfasst sind.

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Laut pU ist die Behandlung von Patienten und Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie eine Herausforderung. Es existiere bisher kein zugelassenes und bevorzugtes Mittel der Wahl und kein etablierter Standard. Mit der Zulassung von Nivolumab steht diesen Patientinnen und Patienten zum ersten Mal eine gezielte Immuntherapie zur Verfügung.

##### **3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation über mehrere Schritte (siehe Abbildung 1).



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

Abbildung 1: Schema zum Vorgehen des pU bei der Bestimmung der Zielpopulation

### Schritt 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom

Der pU prognostiziert Inzidenzen des Ösophaguskarzinoms für die Jahre 2020 bis 2026. Dazu verwendet er die vom Robert Koch-Institut (RKI) veröffentlichten bundesweiten geschlechts- und altersgruppenspezifischen Inzidenzraten der Jahre 1999 und 2016 [10] und die prognostizierten jährlichen geschlechts- und altersgruppenspezifischen Bevölkerungszahlen auf Basis des Jahres 2018 (die 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung, G1-L2-W2, Variante 6).

Für das Jahr 2021 prognostiziert der pU 2017 Frauen und 6141 Männer mit Ösophaguskarzinom.

## **Schritt 2: Anteil der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelhistologie**

Basierend auf den Angaben des Zentrum für Krebsregisterdaten und RKI [11] geht der pU von einem Anteil der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelhistologie von 60,2 % bei Frauen und von 46,2 % bei Männern aus. Dabei werden die unbekanntes / unspezifischen Histologien herausgerechnet.

### **Schritt 3.1: Anteil der Patientinnen und Patienten mit Erstdiagnose im nicht resezierbaren fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium**

Der pU zieht eine Auswertung der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. heran, welche den detaillierten Anteil der Stadien I bis IV bei Erstdiagnose von 8004 Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus für die Jahre 2000 bis 2018 [12] zeigt. Gemäß dieser Auswertung befinden sich 35,6 % der Patientinnen und Patienten bei Erstdiagnose im Stadium IV und 39,3 % im Stadium III [12].

Der pU geht von einer Nichtresezierbarkeit von 69,0 % bei Patientinnen und Patienten im Stadium III aus. Dazu zitiert er eine Publikation Merkow et al. (2012), in der eine Auswertung der National Cancer Data Base aus den USA mit 16 386 Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (Erstdiagnose zwischen 1998 bis 2007) vorliegt [13]. Dieser Auswertung ist zu entnehmen, dass bei 31 % der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus im Stadium III der Tumor reseziert wird (Operation ± Radiochemotherapie).

Insgesamt ergibt sich somit ein Anteil von 62,7 % Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Erstdiagnose im nicht resezierbaren fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (Berechnung:  $39,3 \% * 69,0 \% + 35,6 \% = 62,7 \%$ ).

### **Schritt 3.2: Anteil der Patientinnen und Patienten mit systemischer Behandlung in der Erstlinientherapie**

Um den Anteil der Patientinnen und Patienten mit systemischer Behandlung in der Erstlinientherapie zu bestimmen, zitiert der pU 2 Quellen und geht von 68,5 [14] bis 87,2 % [15] aus:

In der Publikation Jooste et al. (2018) [14] erfolgt eine Auswertung des Digestive Cancer Registry of Burgundy (Frankreich) mit 483 Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, welche zwischen 2004 und 2013 diagnostiziert wurden. Dieser Auswertung ist zu entnehmen, dass 68,5 % der Patientinnen und Patienten im metastasierten Stadium im gesamten Diagnosezeitraum eine systemische Behandlung erhalten haben (Chemotherapie oder Radiochemotherapie). Dieser Anteilswert bildet die Untergrenze.

Für die Obergrenze zieht der pU eine von Kantar Health durchgeführte Auswertung einer retrospektiven, nicht interventionellen Studie (Review von Patientenakten) unter 660 Ärzten in 11 Ländern heran [15]. Dabei wurden die Erstlinientherapie von 78 Patientinnen und Patienten

mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus aus Deutschland ausgewertet. Laut dieser Auswertung bekamen 87,2 % der Patienten in Deutschland eine systemische Behandlung als palliative Erstlinientherapie.

### **Schritt 3.3: Anteile der Patientinnen und Patienten mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationstherapie als systemische Erstlinientherapie**

Basierend auf der Auswertung von Kantar Health [15] geht der pU davon aus, dass 72,1 % der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus eine Behandlung mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationstherapie in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadiums erhalten.

### **Schritt 3.4: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zweitlinientherapieoption**

Basierend auf der Auswertung von Kantar Health [15] geht der pU davon aus, dass 23,5 bis 86,8 % der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach Erhalt einer systemischen Erstlinientherapie eine Zweitlinientherapieoption bekommen.

In der Untergrenze betrachtet der pU die Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in Deutschland, die als Erstlinientherapie eine systemische Therapie erhalten haben. Von diesen erhielten 23,5 % eine Zweitlinientherapieoption [15], 13,2 % der Patientinnen und Patienten versterben vor Erhalt einer solchen, 5,9 % bekommen diese im Rahmen von klinischen Studien und restliche 57,6 % der Patientinnen und Patienten erhalten keine Zweitlinientherapieoption.

Die Obergrenze von 86,8 % berechnet der pU durch den Abzug der verstorbenen Patientinnen und Patienten vor Erhalt einer Zweitlinientherapieoption (13,2 %) von allen Patientinnen und Patienten mit einer systemischen Erstlinientherapie (100 %).

### **Schritt 3.4a und 3.4b: Anteil der Patientinnen und Patienten, für die eine antineoplastische Zweitlinientherapie angezeigt bzw. nicht angezeigt ist**

Der pU geht auf Basis von Auswertungen von Kantar Health und der oben erwähnten Publikation Jooste et al. (2018) davon aus, dass für 73,3 [15,16] bis 75,8 % [14] der Patientinnen und Patienten eine antineoplastische Zweitlinientherapie angezeigt ist. Für 24,2 [14] bis 26,7 % [15,16] der Patientinnen und Patienten ist diese nicht angezeigt.

In der Publikation Jooste et al. (2018) [14] ergab sich der Anteilswert (24,2 %) dadurch, dass 36 von 149 Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus BSC erhielten. Differenzierte Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten in spezifischen Therapielinien finden sich dabei nicht.

### **Schritt 4.1: Anteil der Patientinnen und Patienten mit Erstdiagnose in frühen bis fortgeschrittenen (resezierbaren) Stadien**

Aus dem Schritt 3.1 ergibt sich ein Anteil von 62,7 % Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Erstdiagnose im nicht resezierbaren

fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Daher beträgt der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Erstdiagnose in frühen bis fortgeschrittenen (resezierbaren) Stadien laut pU entsprechend 37,3 %.

#### **Schritt 4.2: Anteil der Patientinnen und Patienten mit systemischer Behandlung in den frühen bis fortgeschrittenen resezierbaren Stadien der Erkrankung**

Der pU geht von einem Anteil von 60,2 % der Patientinnen und Patienten aus, die eine systemische Behandlung in den frühen Stadien der Erkrankung erhalten: In der Publikation von Jooste et al. (2018) [14] befinden sich insgesamt 327 Patientinnen und Patienten mit M0 in der Auswertung. Davon erhielten 60,2 % eine systemische Therapie (Chemotherapie oder Radiochemotherapie). In Ermangelung von geeigneten Quellen verzichtet der pU darauf, weiter auf Patientinnen und Patienten mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationstherapie einzuschränken.

#### **Schritt 4.3: Anteil der Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression in Form von Rezidiven oder Fernmetastasen**

Der pU geht auf Grundlage von 2 Studien von einem Anteil von 70,6 [17] bis 81,7 % [18] der Patientinnen und Patienten aus, deren Erkrankung Rezidive oder Fernmetastase erfährt:

In einer Auswertung des Tumorregisters München [17] mit 3446 Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom ohne Präzisierung der Histologie und Angabe des Stadiums bei Diagnose in den Diagnosejahrgängen 1998 bis 2017 wurde die Zeit bis zum ersten Progressionsereignis nach Erstdiagnose analysiert. Demnach liegt die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Lokalrezidiven, lokoregionären Rezidiven oder Fernmetastasen nach 5 Jahren bei 70,6 % und nach 15 Jahren bei 74,0 %.

Eine weitere Auswertung des Tumorzentrums Land Brandenburg mit insgesamt 705 Patientinnen und Patienten (ebenfalls unabhängig von der Histologie und dem Stadium bei Diagnose) der Diagnosejahre 2003 bis 2007 zeigt, dass die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Lokalrezidiven, lokoregionären Rezidiven oder Fernmetastasen nach 5 Jahren bei 81,7 % liegt [18].

#### **Schritt 4.3a und 4.3b: Anteil der Patientinnen und Patienten, für die eine antineoplastische Erstlinientherapie angezeigt bzw. nicht angezeigt ist**

Der pU geht auf Basis der Auswertungen von Kantar Health und der oben erwähnten Publikation von Jooste et al. (2018) davon aus, dass für 75,8 [14] bis 87,2 % [15] der Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus eine antineoplastische Erstlinientherapie angezeigt ist, für 12,8 [15] bis 24,2 % [14] der Patientinnen und Patienten ist diese nicht angezeigt bzw. die Betroffenen erhalten BSC.

#### **Schritt 5 bis 7: Gesamtzielpopulation**

Durch die Addition von Schritt 4.3a und 3.4a ergeben sich 704 bis 1700 Patientinnen und Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist. Analog ergeben sich

durch die Addition von Schritt 4.3b und 3.4b 154 bis 549 Patientinnen und Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist.

Somit beträgt die Gesamtzielpopulation 857 bis 2249 Patientinnen und Patienten.

Mit einem GKV-Anteil von 87,8 % [19,20] ergeben sich 753 bis 1975 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Folgende Aspekte sind bei der Herleitung jedoch kritisch zu sehen:

Allgemeine Anmerkungen: Bei seiner Berechnung berücksichtigt der pU ausschließlich neu Erkrankte und Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsprogression im Betrachtungsjahr. Die zu betrachtende Patientenpopulation lässt sich aber vielmehr in 3 Patientengruppen unterteilen: Es ist davon auszugehen, dass die im Betrachtungsjahr neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (Patientengruppe 1) zielgerichtet behandelt werden. Diese Patientengruppe wird vom pU berücksichtigt. Patientinnen und Patienten, die bereits in einem früheren Stadium in den Vorjahren diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr ein Rezidiv aufweisen (Patientengruppe 2), werden mit diesem Vorgehen des pU ebenfalls berücksichtigt. Patientinnen und Patienten, die bereits im Vorjahr ein nicht resezierbares fortgeschrittenes, rezidiviertes oder metastasiertes Plattenepithelkarzinom des Ösophagus aufwiesen und mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie behandelt wurden und die im Betrachtungsjahr für das zu bewertende Arzneimittel infrage kommen (Patientengruppe 3), sind nicht berücksichtigt.

In einigen Schritten verwendet der pU die Auswertung von Kantar Health [15] und die Publikation Jooste et al. (2018) [14] zur Gewinnung von Anteilswerten. Bei der Auswertung von Kantar Health ist die Repräsentativität unklar. Die Publikation Jooste et al. (2018) bezieht sich nicht spezifisch auf Deutschland und die Übertragbarkeit ist hierdurch unklar.

Zu Schritt 3.2: Für die Untergrenze bestimmt der pU den Anteil der in einem mehrjährigen Zeitraum im metastasierten Stadium diagnostizierten Patientinnen und Patienten die eine systemische Behandlung erhalten haben (Chemotherapie oder Radiochemotherapie). Dies führt zur Unsicherheit, da dieser Anteilswert auf eine Patientengruppe mit Erstdiagnose im nicht resezierbaren fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium übertragen wird.

Zu Schritt 3.4: Für die Untergrenze bestimmt der pU den Anteil (23,5 %) der Patientinnen und Patienten, die eine Zweitlinientherapieoption erhalten, auf Grundlage der Auswertung von Kantar Health [15]. Zusätzlich bekommen der Auswertung zufolge allerdings 5,9 % diese im Rahmen von klinischen Studien. Dieser Anteil ist auch der Untergrenze zuzurechnen.



Zu Schritt 4.2: Der pU geht von einem Anteil von 60,2 % der Patientinnen und Patienten aus, die eine systemische Therapie (Chemotherapie oder Radiochemotherapie) erhalten. Er berücksichtigt hierbei nicht die Patientinnen und Patienten, die eine R0-Resektion erhalten. Auch bei diesen Patientinnen und Patienten kann eine Radiochemotherapie erfolgen [6], was zu einer Unterschätzung führen kann. Des Weiteren verzichtet der pU in Ermangelung von geeigneten Quellen darauf, die Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationstherapie einzuschränken. Dies könnte zu einer Überschätzung führen.

Insbesondere unter Berücksichtigung einer differenzierteren Betrachtung der Patientinnen und Patienten aus den Vorjahren sind die Angaben des pU in der Gesamtschau unterschätzt, wobei das Ausmaß der Unterschätzung nicht beziffert werden kann.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU geht insgesamt von einem Anstieg der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz der Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom in den nächsten Jahren 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 6 in Verbindung mit Tabelle 7.

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

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

Der G-BA hat BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Es wird davon ausgegangen, dass auch bei der zu bewertenden Therapie Kosten für eine BSC anfallen. Diese können sich von den Kosten einer BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie unterscheiden. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

Zusätzlich stellt der pU Kosten für Docetaxel, Paclitaxel und Irinotecan dar. Eine Bewertung dazu entfällt.

#### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Nivolumab sind nachvollziehbar sowie plausibel und entsprechen der Fachinformation [9].

### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Nivolumab sind nachvollziehbar sowie plausibel und entsprechen der Fachinformation [9].

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten für Nivolumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.09.2020 wieder. Es ist der im Zeitraum vom 01.07.2020 bis 31.12.2020 gesenkte Mehrwertsteuersatz von 16 % zu beachten (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz [21]). Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten enthalten den vorübergehend abgesenkten Mehrwertsteuersatz.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU geht davon aus, dass bei Nivolumab regelhaft Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe entstehen. Dies ist plausibel. Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen vernachlässigt der pU jedoch, wie z. B. Kosten für eine Infusionstherapie.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Die Jahrestherapiekosten für Nivolumab werden vom pU mit 79 339,82 € angegeben. Die Jahrestherapiekosten berücksichtigen die Arzneimittelkosten und die Kosten gemäß Hilfstaxe und sind plausibel. Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU gibt an, dass sich die Entwicklung der Verordnungszahlen nicht konkret prognostizieren lassen. Jedoch geht er davon aus, dass eine Mehrheit der Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet künftig Nivolumab erhalten wird. Zudem macht der pU Angaben zu den Kontraindikationen, die sich gemäß der Fachinformation [9] ergeben, sowie zu Therapieabbrüchen.

## 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 Behandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie indiziert.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom mit Plattenepithel-Histologie, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie <sup>b, c</sup>	BSC <sup>d</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.            b. Es wird davon ausgegangen, dass vom geplanten Anwendungsgebiet auch Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom nach einer Erstlinientherapie umfasst sind.            c. Patientinnen und Patienten, für welche die Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung angezeigt ist, stellen innerhalb der vom Anwendungsgebiet umschriebenen Patientengruppe Ausnahmefälle dar und werden im Rahmen der vorliegenden Fragestellung nicht betrachtet. Als Zielpopulation wird von denjenigen Patientinnen und Patienten ausgegangen, für die in der Regel eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist.            d. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Nivolumab	Erwachsene mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie	753–1975	Insbesondere unter Berücksichtigung einer differenzierteren Betrachtung der Patientinnen und Patienten aus den Vorjahren sind die Angaben des pU in der Gesamtschau unterschätzt, wobei das Ausmaß der Unterschätzung nicht beziffert werden kann.

a. Angabe des pU  
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Nivolumab <sup>b</sup>	Erwachsene mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des	77 486,72	0	1853,10	79 339,82	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe von Nivolumab sind plausibel.
BSC	Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie	patientenindividuell				Die Angaben des pU sind plausibel.
<p>a. Angaben des pU. Dies beinhaltet den Mehrwertsteuersatz von 16 %.</p> <p>b. Es entstehen zusätzliche Kosten für eine Behandlung mit BSC. Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.</p> <p>BSC: Best supportive Care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

#### 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

*Nivolumab darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden. Die Nivolumab-Infusion sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über dieselbe intravenöse Infusionsleitung infundiert werden.*

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

*Für Kinder und Jugendliche, ältere Menschen, Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, Patienten mit aktiven (unbehandelten) Hirnmetastasen, Patienten mit einer aktiven Autoimmunerkrankung, Patienten mit offensichtlicher Tumorinvasion in angrenzende Organe des Ösophagus, Patienten mit systemischer Immunsuppression, 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. 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>.
4. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus; Langversion 2.0 [online]. 2018 [Zugriff: 08.01.2021]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/021-023OL1\\_Plattenepithel\\_Adenokarzinom\\_Oesophagus\\_2019-01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-023OL1_Plattenepithel_Adenokarzinom_Oesophagus_2019-01.pdf).
5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 4.2020 [online]. 2020 [Zugriff: 16.09.2020]. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx#site](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site).
6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Onkopedia Leitlinien Ösophaguskarzinom (ICD-10 C15) [online]. 2018 [Zugriff: 16.09.2020]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom>.
7. Kato K, Cho BC, Takahashi M et al. 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 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(11): 1506-1517. [https://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30626-6](https://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30626-6).
8. European Medicines Agency. Opdivo: Assessment report [online]. 2020 [Zugriff: 07.01.2021]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0080-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0080-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
9. Bristol-Myers Squibb Pharma. Fachinformation OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2020 [Zugriff: 03.12.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

10. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: Inzidenz Speiseröhre (C15) - Rohe Rate in Deutschland pro 100.000 Einwohner nach Alter und Geschlecht [online]. 2019 [Zugriff: 17.09.2020]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe2\\_form.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html).
11. Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut. Verteilung der bösartigen Neubildungen der Speiseröhre nach histologischem Typ und Geschlecht, ICD-10 C15, Deutschland 2015-2016 [online]. 2019 [Zugriff: 25.09.2020]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Speiserohrenkrebs/speiserohrenkrebs\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Speiserohrenkrebs/speiserohrenkrebs_node.html).
12. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020. Versorgungssituation beim Magen- und Ösophaguskarzinom [online]. 2020 [Zugriff: 17.09.2020]. URL: [https://www.adt-netzwerk.de/forschung\\_mit\\_krebsregisterdaten/qualitaetskonferenzen/allgemein/bisherige\\_auswertungen/8\\_boqk\\_2020/thumb.php?pdf&b=L3BkZi9RdWFsaXTDpHRza29uZmVyZW56LzIwMjAvVVBQRVJHSSBES0sgMjAyMC5wZGY%3D](https://www.adt-netzwerk.de/forschung_mit_krebsregisterdaten/qualitaetskonferenzen/allgemein/bisherige_auswertungen/8_boqk_2020/thumb.php?pdf&b=L3BkZi9RdWFsaXTDpHRza29uZmVyZW56LzIwMjAvVVBQRVJHSSBES0sgMjAyMC5wZGY%3D).
13. Merkow RP, Bilimoria KY, McCarter MD et al. Effect of histologic subtype on treatment and outcomes for esophageal cancer in the United States. *Cancer* 2012; 118(13): 3268-3276. <https://dx.doi.org/10.1002/cncr.26608>.
14. Jooste V, Manfredi S, Napoleon M et al. Patterns of care and outcomes in oesophageal cancer. *Dig Liver Dis* 2018; 50(11): 1238-1243. <https://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2018.07.011>.
15. Kantar Health. Global retrospective chart survey for esophageal cancer treatment patterns. Final Report. Germany. Study Report v1.0 [unveröffentlicht]. 2020.
16. Kantar Health. Sonderauswertung zum Report Germany: Global retrospective chart survey for esophageal cancer treatment patterns [unveröffentlicht]. 2019.
17. Tumorregister München. Survival ICD-10 C15: Ösophaguskarzinom [online]. 2020 [Zugriff: 17.09.2020]. URL: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC15\\_G-ICD-10-C15-Oesophaguskarzinom-Survival.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC15_G-ICD-10-C15-Oesophaguskarzinom-Survival.pdf).
18. Tumorzentrum Land Brandenburg. Qualitätsbericht Onkologie 2013 - Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister [online]. 2013 [Zugriff: 20.04.2020]. URL: [https://www.kkrbb.de/files/1540FF45151/2013\\_Qualitaetsbericht\\_Onkologie.pdf](https://www.kkrbb.de/files/1540FF45151/2013_Qualitaetsbericht_Onkologie.pdf).
19. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres. Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität (Grundlage Zensus 2011), Zeitraum 2011 - 2019 [online]. 2020 [Zugriff: 24.09.2020]. URL: [http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd\\_init?gbe.isgbetol/xs\\_start\\_neu/&p\\_aid=i&p\\_aid=61903449&nummer=10&p\\_sprache=D&p\\_indsp=-&p\\_aid=81854946](http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=61903449&nummer=10&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=81854946).



20. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2019 [online]. 2019 [Zugriff: 16.09.2020]. URL:

[https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2019\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2019_bf.pdf).

21. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). Bundesgesetzblatt Teil I 2020; (31): 1512-1516.

## **Anhang A – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)**

### **Externe Sachverständige**

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 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](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2</b>	<b>Frage 3</b>	<b>Frage 4</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>	<b>Frage 7</b>
Dietrich, Christoph F.	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein

### **Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen**

Für die Bewertung war 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.

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?