

I 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 Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.07.2025 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren ein Dossier vorgelegt. Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.08.2021 übermittelt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 17.02.2022 eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. Oktober 2024 aus. Mit Beschluss vom 02.05.2024 wurde die befristete Geltungsdauer des Beschlusses bis zum 1. Juli 2025 verlängert. Die Befristung erfolgte, da weitere für die Bewertung des Zusatznutzens relevante Daten, insbesondere zum Gesamtüberleben, aus der Studie CA209-577 zu erwarten waren.

Fragestellung

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

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab

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

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten

Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Studienpool und Studiendesign

Studie CA209-577

Für die Nutzenbewertung wird in Übereinstimmung mit dem pU die Studie CA209-577 herangezogen. Die Studie CA209-577 ist eine abgeschlossene, doppelblinde RCT zum Vergleich von Nivolumab mit Placebo. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs im Stadium II oder III (Klassifikation nach der 7. Edition des American Joint Committee on Cancer [AJCC]) bei Erstdiagnose. Die Patientinnen und Patienten mussten vor Randomisierung eine neoadjuvante platinbasierte CRT mit anschließender Resektion abgeschlossen haben und es musste eine R0-Resektion mit pathologischer Resterkrankung (\geq ypT1 oder \geq ypN1) vorliegen. Die Patientinnen und Patienten mussten zum Studieneintritt in einem guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1, sein.

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

Die Behandlung mit Nivolumab im Interventionsarm erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation. Im Kontrollarm erhielten die Patientinnen und Patienten eine Placebo-Behandlung.

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

Für die Nutzenbewertung werden die Daten zum finalen Datenschnitt vom 07.11.2024 herangezogen.

Leitlinienkonforme Vorbehandlung der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten

Für Patientinnen und Patienten mit Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs vom Typ III, die als Magenkarzinome klassifiziert werden, oder Adenokarzinomen mit T2N0-Status entspricht eine neoadjuvante CRT nicht den Behandlungsempfehlungen der Leitlinien. Es ist jedoch davon auszugehen, dass in der Studie CA209-577 nur wenige der Patientinnen und Patienten davon betroffen waren.

Für Patientinnen und Patienten mit resektablen Adenokarzinom mit T3-, T4- oder N+-Status sind die Behandlungsempfehlungen zwischen den verschiedenen aktuellen Leitlinien teilweise

diskrepanz. Da das Vorgehen in der Studie CA209-577 bei der Durchführung einer neoadjuvanten CRT jedoch weiterhin in Einklang mit den Empfehlungen der S3-Leitlinien zum Ösophaguskarzinom sowie Magenkarzinom steht, wird bei Patientinnen und Patienten mit einem Adenokarzinom mit T3-, T4- oder N+-Status in der Studie von einer leitlinienkonformen Vorbehandlung ausgegangen.

Insgesamt wird auf Basis der vorliegenden Informationen davon ausgegangen, dass nur für wenige Patientinnen und Patienten die neoadjuvante CRT nicht leitlinienkonform angewendet wurde. Für die Nutzenbewertung ergibt sich daher keine Konsequenz.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

Folgetherapien

Im Interventionsarm der Studie CA209-577 erhielten insgesamt 86,0 % der Patientinnen und Patienten, bei denen ein Rezidiv auftrat, eine Folgetherapie, im Kontrollarm waren es ca. 92 %. In beiden Studienarmen wurde am häufigsten eine Chemotherapie eingesetzt.

Der Umfang der eingesetzten Folgetherapien sowie der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Chemotherapie in der Studie CA209-577 erscheint angemessen. Im Dossier sind keine Informationen zu den Biomarkern Programmed-Cell-Death-Ligand-1(PD-L1)- oder Humaner-epidermaler-Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-Status, zum Zeitpunkt der Folgetherapie verfügbar. Näherungsweise werden daher der PD-L1- sowie HER2-Tumor-Expressionsstatus zu Studienbeginn betrachtet.

Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses wiesen 15 % der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm einen PD-L1-Status ≥ 1 % auf. Basierend auf den vorliegenden Informationen ist nicht davon auszugehen, dass der Einsatz von Immuntherapien als Folgetherapie in der Studie in relevantem Umfang von den Leitlinienempfehlungen abweicht.

In der Studie CA209-577 lag der Anteil HER2-positiver Karzinome zu Studieneinschluss bei ca. 8 %. Bei den meisten Patientinnen und Patienten war der HER2-Status jedoch unbekannt oder

wurde nicht berichtet (insgesamt 66 %). Somit ist unklar, ob alle Patientinnen und Patienten, die von einer gegen HER2-gerichteten Therapie hätten profitieren können, diese auch erhielten.

Trotz der beschriebenen Unsicherheiten stehen die in der Studie CA209-577 eingesetzten Folgetherapien weitestgehend im Einklang mit den Empfehlungen der Leitlinien.

Verzerrungspotenzial

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

Für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtüberleben und Rezidive wird das Verzerrungspotenzial jeweils als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D visuelle Analogskala [VAS]), gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie alle Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen, außer Abbruch wegen UEs, wird trotz vergleichbarer Beobachtungsdauern aufgrund von unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen als hoch eingeschätzt.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Rezidive

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

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Gesundheitszustand, erhoben mittels EQ-5D VAS, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht vor. Für Männer ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Für Frauen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels Functional Assessment of Cancer Therapy – Esophageal (FACT-E), zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und schwere UEs

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

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nivolumab im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten.

Spezifische UEs

Immunvermittelte SUEs

Für den Endpunkt immunvermittelte SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nivolumab im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten.

Immunvermittelte schwere UEs

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs)

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich positive und negative Effekte von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich für den Endpunkt Rezidive ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen, im Vergleich zum 2. Datenschnitt (04.01.2021) hat sich das Ausmaß jedoch verringert. Der Vorteil im Endpunkt Rezidive zeigt sich jedoch nicht in Form eines statistisch signifikanten Vorteils im Endpunkt Gesamtüberleben.

Demgegenüber stehen für zahlreiche Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen Anhaltspunkte für einen höheren Schaden mit unterschiedlichem, teils erheblichem Ausmaß.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter CRT keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Tabelle 3: Nivolumab– Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---|---|
| adjuvante Behandlung der Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie ^b | beobachtendes Abwarten | Zusatznutzen nicht belegt ^c |
| <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In die Studie CA209-577 wurden sowohl Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom als auch mit einem Plattenepithelkarzinom in den Stadien II und III (per AJCC 7. Edition [4]) nach neoadjuvanter Chemoradiotherapie mit R0-Resektion und pathologischer Resterkrankung eingeschlossen. Da nur Patientinnen und Patienten mit vollständiger Resektion eingeschlossen wurden, geht der G-BA davon aus, dass Patientinnen und Patienten mit \geq R1-Resektion nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind.</p> <p>c. In die Studie CA209-577 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS \geq 2 übertragen werden können.</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p> | | |

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.