

Fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom: Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie oder Ipilimumab verlängert gegenüber reiner Chemotherapie das Leben

Der Zusatznutzen lässt sich aber nicht quantifizieren, denn die Daten zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind nicht verwertbar.

Nivolumab ist seit kurzem sowohl in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie als auch in Kombination mit Ipilimumab zugelassen zur Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit einem nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und einer PD-L1-Expression von mindestens einem Prozent. In zwei frühen Nutzenbewertungen hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) nun untersucht, ob diese beiden Kombinationen den Patientinnen und Patienten einen Zusatznutzen gegenüber einer reinen Chemotherapie bieten.

Demnach gibt es in beiden Fällen deutliche Vorteile beim Gesamtüberleben, die stärker ins Gewicht fallen als Nachteile in einzelnen anderen Endpunkten. Die Hersteller-Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind nicht sinnvoll interpretierbar, sodass das Ergebnis jeweils lautet: Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In beiden Dossiers dieselbe dreiarmlige Studie

Der Hersteller hat in seinen Dossiers Daten aus der Studie CheckMate 648 eingereicht. Diese noch laufende randomisierte kontrollierte Studie hat drei Arme: Nivolumab in Kombination mit einer Chemotherapie (5-Fluorouracil und Cisplatin), Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und als Kontrollarm eine reine Chemotherapie (wiederum 5-Fluorouracil und Cisplatin). Kurative Therapieansätze kamen für die Teilnehmenden nicht mehr infrage, und ihr Allgemeinzustand war gut. Für die Nutzenbewertungen wurden Ergebnisse zum zweiten Datenschnitt herangezogen, und zwar nur aus der Teilpopulation mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression von mindestens einem Prozent.

Beide Kombinationen führen zu erheblicher Verlängerung des Gesamtüberlebens

Beide Kombinationen gehen im Vergleich zu einer reinen Chemotherapie mit einem verlängerten Gesamtüberleben einher. Das ist jeweils ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Allerdings macht sich dieser bei der Kombination von Nivolumab mit Ipilimumab erst nach etwa sechs Monaten bemerkbar; vorher verstarben sogar mehr Patientinnen und Patienten als im Vergleichsarm. Für bestimmte Betroffene ist also wohl eine Chemotherapie besser geeignet, aber aus den vorliegenden Daten lassen sich keine Charakteristika ableiten, an denen Ärztinnen und Ärzte diese Personen vor der Therapieentscheidung erkennen könnten. Die europäische Zulassungsbehörde EMA hat hierzu einen entsprechenden Warnhinweis in die Fachinformation aufgenommen, wonach Ärztinnen und Ärzte das verzögerte Einsetzen der Wirkung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab berücksichtigen müssen, bevor sie eine Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit prognostisch ungünstigeren Faktoren oder einem aggressiven Krankheitsverlauf beginnen.

Daten zur Morbidität und Lebensqualität nicht sinnvoll interpretierbar

Für alle Endpunkte außer dem Gesamtüberleben sind die Beobachtungszeiten verkürzt, da sie nicht über den gesamten Studienverlauf, sondern etwa bei den patientenberichteten Endpunkten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität lediglich bis ungefähr vier Monate nach Ende der Behandlung erhoben wurden. Genaue Angaben zu den Beobachtungszeiten lassen sich den Dossiers des Herstellers zwar nicht entnehmen, aber es lässt sich abschätzen, dass die Beobachtungszeiten zudem zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlich sind, sodass die vorgelegten Auswertungen zu einer anhaltenden Verschlechterung nicht sinnvoll interpretierbar sind. Auch die vom Hersteller vorgelegten Analysen zur mittleren Änderung unter der Behandlung sind nicht verwertbar, da nicht alle erhobenen Daten in die Auswertungen eingegangen sind. Damit liegen keine verwertbaren Auswertungen zu den patientenberichteten Endpunkten vor.

Fazit: Zusatznutzen für beide Kombinationen nicht quantifizierbar

Neben den erheblichen Überlebensvorteilen zeigen sich für beide Kombinationen bei den Nebenwirkungen positive und auch negative Effekte, die aber den Vorteil beim Gesamtüberleben nicht infrage stellen. Da für den Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität keine verwertbaren Daten vorliegen, lässt sich das Ausmaß des Vorteils nicht beziffern. In beiden Dossierbewertungen lautet das Fazit daher: Es gibt einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

G-BA beschließt über Ausmaß des Zusatznutzens

Die Dossierbewertungen sind Teil der frühen Nutzenbewertung gemäß Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG), die der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) verantwortet. Nach Publikation der Dossierbewertungen führt der G-BA Stellungnahmeverfahren durch und fasst abschließende Beschlüsse über das Ausmaß des Zusatznutzens. Einen Überblick über die Ergebnisse der Nutzenbewertungen des IQWiG geben folgende Kurzfassungen. Auf der vom IQWiG herausgegebenen Website gesundheitsinformation.de finden Sie zudem allgemein verständliche Informationen.

Weitere Informationen des IQWiG:

[zur Projektübersicht: Nivolumab + Chemotherapie](#)

[zur Projektübersicht: Nivolumab + Ipilimumab](#)

[Gesundheitsinformation.de: Nivolumab \(Opdivo\) in Kombination mit Chemotherapie bei Speiseröhrenkrebs](#)

[Gesundheitsinformation.de: Nivolumab \(Opdivo\) in Kombination mit Ipilimumab \(Yervoy\) bei Speiseröhrenkrebs](#)

Weitere Informationen des G-BA:

[allgemeine Informationen zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V](#)

[Bewertung von Nivolumab \(Neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, PD-L1-Expression \$\geq 1\$, Erstlinie, Kombination mit Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie\)](#)

[Bewertung von Nivolumab \(Neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, PD-L1-Expression \$\geq 1\$, Erstlinie, Kombination mit Ipilimumab\)](#)