



Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Nivolumab (Neubewertung nach Fristablauf: Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, vorbehandelte Patienten, adjuvante Therapie)

Vom 18. Dezember 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Dezember 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ BX) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden die Angaben zu dem Wirkstoff Nivolumab in der Fassung des Beschlusses vom 17. Februar 2022 (BAnz AT 21.03.2022 B3) durch die folgenden Angaben ersetzt:**

Nivolumab

Beschluss vom: 18. Dezember 2025
In Kraft getreten am: 18. Dezember 2025
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28. Juli 2021):

Opdivo ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung der Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie indiziert.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18. Dezember 2025):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit einem Karzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und pathologischer Resterkrankung nach vorangegangener neoadjuvanter Radiochemotherapie; adjuvante Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit einem Karzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und pathologischer Resterkrankung nach vorangegangener neoadjuvanter Radiochemotherapie; adjuvante Behandlung

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-88) und dem Addendum (A25-142), sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↑↑	Vorteil bei den Rezidiven.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Nebenwirkungen	↓	Nachteil beim Endpunkt Abbruch wegen UE. Im Detail Nachteile bei spezifischen UE.
Erläuterungen:		
↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit		
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit		
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit		
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit		
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied		
∅: Es liegen keine Daten vor.		
n. b.: nicht bewertbar		

Studie CA209-577: Nivolumab versus Placebo (Beobachtendes Abwarten)

Studiendesign: RCT, randomisiert, doppelblind

Mortalität

Endpunkt	Nivolumab		Beobachtendes Abwarten		Intervention versus Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Gesamtüberleben					
	532	51,71 [41,03; 61,63] 299 (56,2)	262	35,25 [30,72; 48,76] 162 (61,8)	0,85 [0,70; 1,03]; 0,106 ^b
Effektmodifikation durch das Merkmal „Lokalisation der Erkrankung“					
Karzinome des Ösophagus	314	49,5 [36,6; 65,4] 177 (56,4)	153	31,4 [24,4; 36,6] 105 (68,6)	0,69 [0,55, 0,88]; 0,003
Karzinome des gastroösophagealen Übergangs	218	54,9 [39,2; 78,6] 122 (56,0)	109	64,2 [35,2; n. b.] 57 (52,3)	1,14 [0,83, 1,56]; 0,418
Interaktion 0,015					

Effektmodifikation durch das Merkmal „pathologischer Tumorstatus“ ^c					
ypT0	29	78,8 (34,0; n. e.) 13 (44,8)	16	20,1 (8,3; 47,9) 13 (81,3)	0,39 (0,18; 0,84); 0,0132
ypT1/ypT2	205	78,6 (50,7; n. e.) 99 (48,3)	106	34,8 (26,2; 56,7) 65 (61,3)	0,68 (0,50; 0,94); 0,0170
ypT3/ypT4	296	39,1 (31,1; 50,0) 186 (62,8)	140	42,4 (31,7; 62,9) 84 (60,0)	1,07 (0,83; 1,39); 0,5875
Interaktion 0,0065					

Morbidität

Rezidive					
Rezidivrate	532	– 334 (62,8) ^d	262	– 185 (70,6) ^d	Relatives Risiko: 0,89 [0,81; 0,98] ^e ; 0,030
Lokalrezidiv	532	– 39 (7,3)	262	– 15 (5,7)	–
Regionäres Rezidiv	532	– 41 (7,7) ^d	262	– 27 (10,3)	–
Fern-metastasen	532	– 205 (38,5) ^d	262	– 127 (48,5) ^d	–
Tod ohne Rezidiv	532	– 49 (9,2) ^d	262	– 16 (6,1) ^d	–
Krankheitsfreies Überleben	532	21,3 [16,62; 29,50] 334 (62,8) ^d	262	10,8 [8,31; 14,32] 185 (70,6) ^d	0,76 [0,63; 0,91]; 0,003 ^b AD=10,5 Monate
Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung ^f)					
	497	n. e. [50,92; n. b.] 106 (21,3)	247	n. e. 40 (16,2)	1,30 [0,90; 1,88]; 0,160 ^b
Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“					
männlich	418	n. e. [50,63; n. b.] 97 (23,2)	212	n. e. 29 (13,7)	1,77 [1,17; 2,68]; 0,008
weiblich	79	n. e. [48,66; n. b.] 9 (11,4)	35	n. e. [27,01; n. b.] 11 (31,4)	0,31 [0,13; 0,75]; 0,014
Interaktion < 0,001					

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

FACT-E (Zeit bis zur Verschlechterung^f)					
Gesamtscore	484	n. e. 40 (8,3)	248	n. e. 20 (8,1)	1,02 [0,60; 1,75] ^b 0,956 ^g
körperliches Wohlbefinden	495	n. e. 80 (16,2)	250	n. e. 38 (15,2)	1,14 [0,77; 1,68] ^b
soziales / familiäres Wohlbefinden	495	18,00 [16,85; n. b.] 65 (13,1)	250	n. e. [15,90; n. b.] 31 (12,4)	1,03 [0,67; 1,60] ^b
emotionales Wohlbefinden	492	n. e. [16,16; n. b.] 85 (17,3)	249	n. e. 37 (14,9)	1,20 [0,81; 1,77] ^b
funktionales Wohlbefinden	493	16,46 [16,16; n. b.] 87 (17,6)	249	n. e. [16,13; n. b.] 35 (14,1)	1,22 [0,82; 1,82] ^b
Ösophagus-karzinom-spezifische Subskala	494	n. e. 59 (11,9)	249	n. e. [57,10; n. b.] 32 (12,9)	1,01 [0,65; 1,57] ^b

Nebenwirkungen

Endpunkt	Nivolumab		Beobachtendes Abwarten		Intervention versus Kontrolle Relatives Risiko [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	532	515 (96,8)	260	241 (92,7)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	532	175 (32,9)	260	82 (31,5)	1,04 [0,84; 1,30]; 0,736
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	532	220 (41,4)	260	95 (36,5)	1,13 [0,94; 1,37]; 0,196
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	532	74 (13,9)	260	16 (6,2)	2,26 [1,34; 3,81]; 0,001
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt)	532	379 (71,2)	260	144 (55,4)	–
Immunvermittelte SUEs	532	36 (6,8)	260	8 (3,1)	2,20 [1,04; 4,66]; 0,034

Immunvermittelte schwere UEs	532	48 (9,0)	260	14 (5,4)	1,68 [0,94; 2,98]; 0,090
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	532	209 (39,3)	260	62 (23,8)	1,65 [1,29; 2,10]; <0,001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs)	532	45 (8,5)	260	10 (3,8)	2,20 [1,13; 4,30]; 0,017
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs)	532	20 (3,8)	260	2 (0,8)	4,89 [1,15; 20,75] ^h ; 0,017

^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
^b HR und KI aus stratifiziertem Cox-Modell, p-Wert aus Log-Rank-Test, stratifiziert nach PD-L1-Status ($\geq 1\%$, $< 1\%$ oder unbestimmt/nicht auswertbar), Pathologischer Lymphknoten-Status (positiv [$\geq \text{ypN}1$], negativ [$\text{ypN}0$]) und Histologie (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom) gemäß IRT
^c Angaben aus dem Dossier Modul 4 des pharmazeutischen Unternehmers (pU)
^d Diskrepanz zwischen Angaben im Dossier des pU. Auf die Effektschätzung zum krankheitsfreien Überleben haben die Abweichungen keine Auswirkung. Angaben im Studienbericht: Rezidivrate 329 (61,8 %) vs. 183 (69,8 %), regionale Rezidivrate 39 vs. 27, Fernmetastasen 204 v. 126, Tod ohne Rezidiv 47 vs. 15
^e basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel Methode stratifiziert nach PD-L1-Status ($\geq 1\%$, $< 1\%$ oder unbestimmt/nicht auswertbar), Pathologischer Lymphknoten-Status (positiv [$\geq \text{ypN}1$], negativ [$\text{ypN}0$]) und Histologie (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom) gemäß IRT
^f die Operationalisierung bildet eine Kombination aus einmaliger Verschlechterung und bestätigter Verschlechterung ab
^g p-Wert aus Cox-Modell, stratifiziert nach PD-L1-Status ($\geq 1\%$, $< 1\%$ oder unbestimmt/nicht auswertbar), Pathologischer Lymphknoten-Status (positiv ($\geq \text{ypN}1$), negativ ($\text{ypN}0$)) und Histologie (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom) mit dem Baseline-Wert als Kovariate

Verwendete Abkürzungen:
AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); FACT-E = Functional Assessment of Cancer Therapy – Esophageal; IRT = Interactive Response Technology; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; ypN = pathologischer Lymphknoten-Status nach neoadjuvanter Therapie

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit einem Karzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und pathologischer Resterkrankung nach vorangegangener neoadjuvanter Radiochemotherapie; adjuvante Behandlung

circa 580 bis 910 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Opdivo (Wirkstoff: Nivolumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. September 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nivolumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit einem Karzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte aus anderen Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inkl. Patientenausweis) enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zu immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit einem Karzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und pathologischer Resterkrankung nach vorangegangener neoadjuvanter Radiochemotherapie; adjuvante Behandlung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten ² / Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab	
Initiale Behandlung (Woche 1-16)	23 252,80 €
Folgebehandlung (ab Woche 17)	52 318,80 €
initiale Behandlung + Folgebehandlung gesamt	75 571,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2025)

² Zur Wahrung der Konsistenz zu Altverfahren mit Nivolumab wurde bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten in Initiale und Folgebehandlung unterschieden.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Nivolumab (Initiale Behandlung im 14-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8,0	800 €
Nivolumab (Initiale Behandlung im 28-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4,0	400 €
Nivolumab (Folgebehandlung im 28-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	9,0	900 €
Gesamt					1 300 € – 1 700 €

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit einem Karzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und pathologischer Resterkrankung nach vorangegangener neoadjuvanter Radiochemotherapie; adjuvante Behandlung

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 18. Dezember 2025 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 18. Dezember 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken