

# Tragende Gründe

zum 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

## Inhalt

1.	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	2
2.	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	2
2.1	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nivolumab (Opdivo) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	5
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung .....	10
2.2	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	11
2.3	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	11
2.4	<b>Therapiekosten</b> .....	12
2.5	<b>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</b> .....	14
3.	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	17
4.	<b>Verfahrensablauf</b> .....	17

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Nivolumab (Opdivo) am 24. August 2021 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 17. Februar 2022 wurde eine Befristung bis zum 1. Oktober 2024 ausgesprochen. Diese Befristung wurde auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers mit Beschluss des G-BA vom 2. Mai 2024 durch eine Befristung bis zum 1. Juli 2025 verlängert.

Gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Opdivo am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO am 30. Juni 2025 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Oktober 2025 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche

Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Nivolumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nivolumab (Opdivo) gemäß Fachinformation**

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 zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab als Monotherapie:

- Beobachtendes Abwarten

#### **Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Nivolumab stehen zur adjuvanten Behandlung des Karzinoms des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs keine zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im geplanten Anwendungsgebiet nicht in Betracht.
- zu 3. Im Anwendungsgebiet „adjuvante Behandlung der Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie“ liegt der Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für Nivolumab vom 17. Februar 2022 vor, der durch den vorliegenden Beschluss ersetzt wird.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu

klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Der hier zu bewertende Wirkstoff Nivolumab ist der einzige Wirkstoff, der im vorliegenden Anwendungsgebiet explizit zugelassen ist.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen (gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV). Ein Vergleich mit dem bewertungsgegenständlichen Wirkstoff selbst, konkret ein Vergleich identischer Therapien, scheidet hinsichtlich der Fragestellung der Nutzenbewertung aus.

Für Patientinnen und Patienten mit einem Karzinom des Ösophagus oder des gastro-ösophagealen Übergangs und pathologischer Resterkrankung nach vorangegangener neoadjuvanter Radiochemotherapie gab es bis zur Zulassung von Nivolumab keine zugelassenen Arzneimittel und auch keine Empfehlungen der Leitlinien für eine weitere medikamentöse oder nicht medikamentöse adjuvante Behandlung.

Dies traf histologieunabhängig sowohl auf Plattenepithelkarzinome als auch auf Adenokarzinome zu. Da die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet als krankheitsfrei galten, beschränkten sich die Empfehlungen der Leitlinien auf die symptomorientierte Nachsorge mit den Zielen, u.a. die Lebensqualität beeinflussende Funktionsstörungen zu erfassen und Rezidive frühzeitig zu diagnostizieren.

Im Rahmen der Stellungnahmen im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren führen die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften aus, dass im Anschluss an die Operation keine adjuvante Therapie empfohlen wurde, da der Wert einer adjuvanten systemischen Chemotherapie nicht belegt war.

Insgesamt bestimmt der G-BA daher das „beobachtende Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nivolumab wie folgt bewertet:

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

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Nivolumab zur adjuvanten Behandlung von Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit

pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie hat der pharmazeutische Unternehmer die Daten der Studie CA209-577 vorgelegt.

#### *Studie CA209-577*

Die Studie CA209-577 ist eine parallele, doppel-blind, randomisierte kontrollierte Phase III-Studie, in der Nivolumab mit Placebo verglichen wurde. Der durchgeführte Placebo-Vergleich entspricht hinreichend einer Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“.

Die Studie wurde vom Juli 2016 bis November 2024 in 170 Studienzentren in Europa, Nord- und Südamerika, Asien und Australien durchgeführt.

Es wurden Erwachsene mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs im Stadium II oder III (Klassifikation nach der 7. Edition des American Joint Committee on Cancer) bei Erstdiagnose eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten eine neoadjuvante platinbasierte Chemoradiotherapie 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 zudem in einem guten Allgemeinzustand sein, mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 und einen krankheitsfreien Status aufweisen.

Die 794 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden, stratifiziert nach dem PD-L1-Status ( $\geq$  1 % vs. < 1 % oder unbestimmt / nicht auswertbar), dem pathologischen Lymphknoten-Status ( $\geq$  ypN1 vs. ypN0) und der Histologie (Plattenepithel- vs. Adenokarzinom), 2:1 in den Nivolumab-Arm (N=532) und Placebo-Arm (N=262) randomisiert.

Neben dem primären Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS) wurden Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignisse (UEs) erhoben.

Für die Studie CA209-577 liegen Daten der Datenschnitte vom 18. März 2024, 4. Januar 2021, 25. Januar 2022 und vom 7. November 2024 vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der Datenschnitt vom 7. November 2024 (finale Analyse zum Gesamtüberleben) herangezogen.

#### Zur Umsetzung der Befristungsauflagen

Gemäß den Tragenden Gründen des Beschlusses vom 17. Februar 2022 fand die Befristung ihren Grund darin, dass weitere klinische Daten aus der Studie CA209-577 erwartet wurden, die für die Nutzenbewertung relevant sind.

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollten im Dossier die Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie CA209-577 zum finalen Datenschnitt vorgelegt werden.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier die geforderten Auswertungen vor, sodass die Befristungsauflagen insgesamt als umgesetzt angesehen werden.

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

##### Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie CA209-577 als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod aus jeglicher Ursache definiert.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Hinsichtlich der vorliegenden Subgruppenanalysen werden für die vorliegende Bewertung auch die Subgruppenanalysen zu den Merkmalen

- Lokalisation der Erkrankung (Karzinome des Ösophagus; Karzinome des gastroösophagealen Übergangs),
- pathologischer Tumorstatus (ypT0; ypT1/ypT2; ypT3/ypT4) und
- Histologie (Adenokarzinom; Plattenepithelkarzinom)

betrachtet, da es sich um klinisch relevante Merkmale handelt, zu denen auch die klinischen Experten in ihren Stellungnahmen ausgeführt haben.

Dabei zeigen sich Effektmodifikationen durch die Merkmale „Lokalisation der Erkrankung“ und „pathologischer Tumorstatus“. In der Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit Karzinomen des Ösophagus zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab, während für Patientinnen und Patienten mit Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs kein statistisch signifikanter Unterschied vorliegt. In der Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit einem pathologischen Tumorstatus ypT0 sowie ypT1/ypT2 liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab vor, während sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Subgruppe mit pathologischem Tumorstatus ypT3/ypT4 zeigt. Im Rahmen der mündlichen Anhörung führen auch die klinischen Experten aus, dass Patientinnen und Patienten mit Tumoren am gastroösophagealen Übergang möglicherweise weniger profitieren als Patientinnen und Patienten mit einem Ösophaguskarzinom und dies wiederum mit der Histologie interagiere. Eine Effektmodifikation für das Merkmal „Histologie“ geht aus den Subgruppenanalysen jedoch nicht hervor.

Für die vorliegende Bewertung werden die vorgenannten Effektmodifikationen als klinisch relevante Ergebnisse der Studie CA209-577 erachtet und dementsprechend dargestellt. Gleichwohl werden diese nicht als eine hinreichende Grundlage dafür erachtet, eine Gesamtbewertung des Zusatznutzens für entsprechend abgrenzbare Subgruppen vorzunehmen. Dabei wird auch berücksichtigt, dass sich diese Effektmodifikationen in den entsprechenden Subgruppenanalysen für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben (DFS) nicht zeigen.

## Morbidität

### *Rezidive (Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben (DFS))*

Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant. In Bezug darauf ist die Aussagekraft von Endpunkten zu Rezidiven davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potenziellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden zu Rezidiven sowohl die Rezidivrate als auch die Auswertung als DFS betrachtet. Beide Auswertungen umfassen jeweils die folgenden Ereignisse:

- Lokalrezidiv
- Regionäres Rezidiv
- Fernmetastasen
- Tod ohne Rezidiv

Diese Operationalisierung wird als geeignet angesehen, um ein Scheitern der potenziellen Heilung durch den kurativen Therapieansatz abzubilden.

In Bezug auf die Endpunkte Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

#### ***Gesundheitszustand***

Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur „Zeit bis zur Verschlechterung“, die als eine Kombination aus einmaliger und bestätigter Verschlechterung operationalisiert ist, vor.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Subgruppenanalyse zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“. Für weibliche Personen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab, während für männliche Personen ein statistisch signifikanter Nachteil für Nivolumab vorliegt. Diese Subgruppenergebnisse werden als ein relevantes Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet. Jedoch werden sie nicht als hinreichend angesehen, um in der Gesamtbewertung getrennte Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten. Darüber hinaus zeigt sich diese Effektmodifikation nicht bei weiteren patientenrelevanten Endpunkten.

#### **Lebensqualität**

##### ***FACT-E***

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie CA209-577 mittels des Fragebogens FACT-E erhoben. Da im Überlebens-Follow-Up jedoch nur der FACT-G7 und die Ösophaguskarzinom-spezifische Subskala, aber nicht mehr der vollständige FACT-E, erhoben wurde, werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Responderanalysen des FACT-E Gesamtscore, operationalisiert als eine Kombination aus einmaliger und bestätigter Verschlechterung, herangezogen.

Für den Endpunkt FACT-E liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

#### **Nebenwirkungen**

##### ***Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt***

In der Studie CA209-577 haben im Interventionsarm 96,8 % der Patientinnen und Patienten ein unerwünschtes Ereignis erfahren, im Vergleichsarm waren es 92,7 % der Patientinnen und Patienten. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

##### ***Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4)***

Für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

##### ***Therapieabbruch wegen UE***

Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund eines UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab.

##### ***Spezifische UE***

Im Detail zeigen sich Nachteile für Nivolumab bei den folgenden Endpunkten zu spezifischen UE: immunvermittelte SUEs, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems. Für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen wird aufgrund des Nachteils bei den Therapieabbrüchen und im Detail bei den spezifischen UE insgesamt ein Nachteil für Nivolumab festgestellt.

### Gesamtbewertung

Für die erneute Bewertung nach Fristablauf von Nivolumab zur adjuvanten Behandlung von Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie, liegen aus der Studie CA209-577 Ergebnisse im Vergleich zu beobachtendem Abwarten zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen vor.

Hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppenanalyse zeigte sich eine Effektmodifikationen durch die Merkmale „Lokalisation der Erkrankung“ und „pathologischer Tumorstatus“. Für Patientinnen und Patienten mit Karzinomen des Ösophagus zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Nivolumab, während für Patientinnen und Patienten mit Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs kein statistisch signifikanter Unterschied vorliegt. Für Patientinnen und Patienten mit einem pathologischen Tumorstatus ypT0 sowie ypT1/ypT2 liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab vor, während sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Subgruppe mit pathologischem Tumorstatus ypT3/ypT4 zeigt. Diese Ergebnisse werden nicht als eine hinreichende Grundlage dafür erachtet, eine Gesamtbewertung des Zusatznutzen für entsprechend abgrenzbare Subgruppen vorzunehmen.

Für die Endpunkte Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben liegt für Nivolumab ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber beobachtendem Abwarten vor. In der vorliegenden kurativen Therapiesituation stellt die Vermeidung von Rezidiven ein essenzielles Therapieziel dar.

Bezüglich des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS) ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppenanalyse zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“. Für weibliche Personen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil, während für männliche Personen ein statistisch signifikanter Nachteil von Nivolumab vorliegt. Diese Subgruppenergebnisse werden nicht als hinreichend angesehen, um in der Gesamtbewertung getrennte Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten.

Für den Endpunkt FACT-E Gesamtscore liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Bei den Nebenwirkungen wird für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE ein Nachteil für Nivolumab festgestellt. Im Detail zeigen sich zudem Nachteile für Nivolumab bei den spezifischen UE. Für SUE und schwere UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. In der Kategorie Nebenwirkungen wird insgesamt ein Nachteil von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten abgeleitet.

In der Gesamtbetrachtung steht dem positiven Effekt bei den Rezidiven ein Nachteil bei den Nebenwirkungen gegenüber. Zwar wird der positive Effekt hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven nicht durch weitere Vorteile in anderen patientenrelevanten Endpunkten gestützt, jedoch stellt der Nachteil den positiven Effekt hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven nicht infrage. Das Ausmaß der Verbesserung im therapeutischen Nutzen wird insgesamt als eine relevante, jedoch nicht mehr als geringe Verbesserung bewertet.

In der Gesamtbewertung wird daher für Nivolumab zur adjuvanten Behandlung der Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie ein geringer Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.

### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der Studie CA209-577. In dieser Studie wurde Nivolumab in einem randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Vergleich mit Placebo verglichen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Endpunkte Gesamtüberleben und Rezidive als niedrig eingestuft. Für den Endpunkt Therapieabbrüche wegen UE ist die Ergebnissicherheit eingeschränkt, da ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UE ein konkurrierendes Ereignis darstellt. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen als UE zwar noch UEs auftreten können, jedoch ist für diese das Kriterium „Therapieabbruch“ nicht mehr erfassbar.

Zudem zeigen sich Effektmodifikationen durch die Merkmale „Lokalisation der Erkrankung“ und „pathologischer Tumorstatus“ im Endpunkt Gesamtüberleben sowie nach dem Merkmal „Geschlecht“ in dem Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS). Aufgrund der Effektmodifikationen liegt eine relevante Unsicherheit bezüglich der Aussagesicherheit für die gesamte Patientenpopulation vor.

Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage daher mit Unsicherheiten behaftet, weshalb die Aussagesicherheit des festgestellten Zusatznutzens in die Kategorie Anhaltspunkt eingestuft wird.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Nivolumab aufgrund des Ablaufes der Befristung des Beschlusses vom 2. Mai 2024.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Opdivo ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung der Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemo-radiotherapie indiziert.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde beobachtendes Abwarten bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen aus der Studie CA209-577 vor.

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Für die Endpunkte Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben liegt für Nivolumab ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber beobachtendem Abwarten vor. In der vorliegenden kurativen Therapiesituation stellt die Vermeidung von Rezidiven ein essenzielles Therapieziel dar.

Bezüglich des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS) ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Für den Endpunkt FACT-E Gesamtscore liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Bei den Nebenwirkungen wird für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE ein Nachteil für Nivolumab festgestellt. Im Detail zeigen sich zudem Nachteile bei den spezifischen UE. Für SUE und schwere UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. In der Kategorie Nebenwirkungen wird insgesamt ein Nachteil von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten abgeleitet.

In der Gesamtbetrachtung steht dem positiven Effekt bei den Rezidiven ein Nachteil bei den Nebenwirkungen gegenüber. Zwar wird der positive Effekt hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven nicht durch weitere Vorteile in anderen patientenrelevanten Endpunkten gestützt, jedoch stellt der Nachteil den positiven Effekt hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven nicht infrage. Das Ausmaß der Verbesserung im therapeutischen Nutzen wird insgesamt als eine relevante, jedoch nicht mehr als geringe Verbesserung bewertet.

In der Gesamtbewertung wird daher für Nivolumab ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.

Aufgrund von Unsicherheiten durch Effektmodifikationen wird insgesamt ein Anhaltspunkt hinsichtlich der Aussagesicherheit abgeleitet.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen, welche mit Unsicherheiten behaftet sind. So ist unsicher, inwieweit die Anteilswerte zur neoadjuvanten Chemoradiotherapie und Resektion abweichen, wenn auch Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden, zu denen bisher keine Angaben zur Behandlung vorliegen und inwieweit sie für das Jahr 2025 gegenüber dem Jahr 2018 aufgrund eines anderen Therapiegeschehens abweichen. Ferner enthält die Spanne eine unbekannte Anzahl an Patientinnen und Patienten mit  $\geq R1$ -Resektion, die nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind.

## **2.3 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](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 gastro-ösophagealen 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.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2025). Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

### Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die Anwendung von Nivolumab als adjuvante Behandlung ist auf 12 Monate begrenzt.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<b>Nivolumab</b>				
Initiale Behandlung (Woche 1-16)	1 x pro 14-Tage-Zyklus	8,0	1	8,0
	oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	4,0	1	4,0
Folgebehandlung (ab Woche 17)	1 x pro 28-Tage-Zyklus	9,0	1	9,0
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar			

### Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patienten-individuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
<b>Nivolumab</b>					
Initiale Behandlung (Woche 1-16)	240 mg	240 mg	2 x 120 mg	8,0	16 x 120 mg
	oder				
	480 mg	480 mg	4 x 120 mg	4,0	16 x 120 mg
Folgebehandlung (ab Woche 17)	480 mg	480 mg	4 x 120 mg	9,0	36 x 120 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				

#### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Nivolumab 120 mg	1 IFK	1 539,71 €	1,77 €	84,64 €	1 453,30 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				

Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat

Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2025

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft

Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

#### Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäß und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

#### **2.5 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**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

#### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und

ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

### Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen – ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt

worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

#### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

#### Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

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.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. Mai 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 30. Juni 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Nivolumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. Juli 2025 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Nivolumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 25. September 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Oktober 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche

Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Oktober 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 10. November 2025 statt.

Mit Schreiben vom 12. November 2025 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 28. November 2025 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 9. Dezember 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. Dezember 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	27. Mai 2025	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. November 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. November 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	19. November 2025 3. Dezember 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. Dezember 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	18. Dezember 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 18. Dezember 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken