

# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
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

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage .....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung .....	17
4.	Verfahrensablauf .....	18
5.	Beschluss .....	20
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	29
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren.....</b>	<b>30</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	30
2.	Bewertungsentscheidung .....	30
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	30
2.2	Nutzenbewertung .....	30
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungsverfahren.....</b>	<b>31</b>
1.	Unterlagen des Stellungsverfahren.....	32
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung .....	36
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	37
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	37
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungsverfahren.....	38

5.1	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	38
5.2	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	58
5.3	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH .....	61
5.4	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	67
5.5	Stellungnahme der AIO, DGHO, DGVS .....	70
D.	Anlagen .....	87
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	87
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	96

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **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 gastroösophagealen 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-blinde, 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 Befristungsaufgaben

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 Befristungsaufgaben 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 Chemoradiotherapie 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	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab				
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
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar			

#### Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle 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
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab					
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
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
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 (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab 120 mg	1 IFK	1 539,71 €	1,77 €	84,64 €	1 453,30 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
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 Applikationsgefäße 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

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
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

**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 9. Dezember 2025 (BAnz AT 13.01.2026 B1) 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 23.01.2026 B7

### **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:<sup>1</sup>**

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

---

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

## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	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>	Hazard Ratio [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Gesamtüberleben</b>					
	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 <sup>b</sup>
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 gastroösophage- alen 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“ <sup>c</sup>					
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) <sup>d</sup>	262	– 185 (70,6) <sup>d</sup>	Relatives Risiko: 0,89 [0,81; 0,98] <sup>e</sup> ; 0,030
Lokalrezidiv	532	– 39 (7,3)	262	– 15 (5,7)	–
Regionäres Rezidiv	532	– 41 (7,7) <sup>d</sup>	262	– 27 (10,3)	–
Fern-metastasen	532	– 205 (38,5) <sup>d</sup>	262	– 127 (48,5) <sup>d</sup>	–
Tod ohne Rezidiv	532	– 49 (9,2) <sup>d</sup>	262	– 16 (6,1) <sup>d</sup>	–
Krankheitsfreies Überleben	532	21,3 [16,62; 29,50] 334 (62,8) <sup>d</sup>	262	10,8 [8,31; 14,32] 185 (70,6) <sup>d</sup>	0,76 [0,63; 0,91]; 0,003 <sup>b</sup> AD=10,5 Monate
Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung <sup>f</sup> )					
	497	n. e. [50,92; n. b.] 106 (21,3)	247	n. e. 40 (16,2)	1,30 [0,90; 1,88]; 0,160 <sup>b</sup>
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

<b>FACT-E (Zeit bis zur Verschlechterung<sup>f</sup>)</b>					
Gesamtscore	484	n. e. 40 (8,3)	248	n. e. 20 (8,1)	1,02 [0,60; 1,75] <sup>b</sup> ; 0,956 <sup>e</sup>
körperliches Wohlbefinden	495	n. e. 80 (16,2)	250	n. e. 38 (15,2)	1,14 [0,77; 1,68] <sup>b</sup>
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] <sup>b</sup>
emotionales Wohlbefinden	492	n. e. [16,16; n. b.] 85 (17,3)	249	n. e. 37 (14,9)	1,20 [0,81; 1,77] <sup>b</sup>
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] <sup>b</sup>
Ösophaguskarzinom-spezifische Subskala	494	n. e. 59 (11,9)	249	n. e. [57,10; n. b.] 32 (12,9)	1,01 [0,65; 1,57] <sup>b</sup>

## Nebenwirkungen

Endpunkt	Nivolumab		Beobachtendes Abwarten		Intervention versus Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]; p-Wert
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)</b>					
	532	515 (96,8)	260	241 (92,7)	
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	532	175 (32,9)	260	82 (31,5)	1,04 [0,84; 1,30]; 0,736
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)</b>					
	532	220 (41,4)	260	95 (36,5)	1,13 [0,94; 1,37]; 0,196
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
	532	74 (13,9)	260	16 (6,2)	2,26 [1,34; 3,81]; 0,001
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
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]; 0,017

<sup>a</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

<sup>b</sup> 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  $\geq$  ypN1], negativ [ypN0]) und Histologie (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom) gemäß IRT

<sup>c</sup> Angaben aus dem Dossier Modul 4 des pharmazeutischen Unternehmers (pU)

<sup>d</sup> 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 vs. 126, Tod ohne Rezidiv 47 vs. 15

<sup>e</sup> basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel Methode stratifiziert nach PD-L1-Status ( $\geq 1\%$ ,  $< 1\%$  oder unbestimmt/nicht auswertbar), Pathologischer Lymphknoten-Status (positiv  $\geq$  ypN1], negativ [ypN0]) und Histologie (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom) gemäß IRT

<sup>f</sup> die Operationalisierung bildet eine Kombination aus einmaliger Verschlechterung und bestätigter Verschlechterung ab

<sup>g</sup> p-Wert aus Cox-Modell, stratifiziert nach PD-L1-Status ( $\geq 1\%$ ,  $< 1\%$  oder unbestimmt/nicht auswertbar), Pathologischer Lymphknoten-Status (positiv  $\geq$  ypN1], negativ [ypN0]) 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](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 <sup>2</sup> / 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)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

---

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

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](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 18. Dezember 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger**

BAnz AT 23.01.2026 B7

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. Juni 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Nivolumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Oktober 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 28. November 2025 übermittelt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

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

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Neubewertung nach Fristablauf: Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealer Übergang)



### Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

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

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Nivolumab
- **Handelsname:** Opdivo
- **Therapeutisches Gebiet:** Karzinome des Ösophagus oder gastroösophagealer Übergang (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
- **Vorgangsnummer:** 2025-07-01-D-1212

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.07.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.10.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.10.2025
- **Beschlussfassung:** Mitte Dezember 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfo

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

#### Modul 1

(PDF 463,79 kB)

#### Modul 2

(PDF 440,35 kB)

#### Modul 3

(PDF 1,34 MB)

#### Modul 4

(PDF 61,25 MB)

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1240/>

01.10.2025 - Seite 1 von 4



## Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,73 MB)

### Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Nivolumab (Opdivo)

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.

### Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab als Monotherapie:

- Beobachtendes Abwarten

Stand der Information: Mai 2025

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.10.2025 veröffentlicht:

### Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1,31 MB)

### Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 206,12 kB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.10.2025
  - Mündliche Anhörung: 10.11.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 03.11.2025 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

#### **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word**

(WORD 37,34 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.10.2025** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Nivolumab - 2025-07-01-D-1212*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 10.11.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.11.2025 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Dezember 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

## Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.07.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
[Verfahren vom 15.08.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
[Verfahren vom 01.05.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
[Verfahren vom 01.05.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
[Verfahren vom 15.06.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
[Verfahren vom 01.01.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
[Verfahren vom 01.06.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
[Verfahren vom 15.06.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
[Verfahren vom 01.07.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
[Verfahren vom 15.06.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
[Verfahren vom 01.09.2018 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)  
[Verfahren vom 15.02.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
[Verfahren vom 15.12.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
[Verfahren vom 01.01.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
[Verfahren vom 01.04.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
[Verfahren vom 01.05.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
[Verfahren vom 01.07.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
[Verfahren vom 01.08.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
[Verfahren vom 01.09.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
[Verfahren vom 01.12.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
[Verfahren vom 01.05.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
[Verfahren vom 01.05.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
[Verfahren vom 01.05.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
[Verfahren vom 01.07.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
[Verfahren vom 01.07.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
[Verfahren vom 01.08.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
[Verfahren vom 01.10.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
[Verfahren vom 01.07.2024 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
[Verfahren vom 15.06.2025 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)  
[Verfahren vom 15.06.2025 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)  
[Verfahren vom 15.06.2025 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

Letzte Änderungen | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10. November 2025 um 13:15 Uhr beim Gemeinsamen  
Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA**  
**Wirkstoff Nivolumab**

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	22.10.2025
MSD Sharp & Dohme GmbH	21.10.2025
AstraZeneca GmbH	22.10.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.10.2025
AIO, DGHO, DGVS	23.10.2025

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Fr. Land	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Streicher	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Gilg	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Treffler	ja	nein	nein	nein	nein	nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Fr. Dr. Abromeit	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Seiler	ja	ja	nein	nein	nein	nein
AstraZeneca GmbH						
Fr. Sendelbeck	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Wißbrock	ja	ja	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
AIO, DGHO, DGVS						
Hr. Prof. Dr. Lordick	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Hr. Prof. Dr. Möhler	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein

## **5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens**

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### **5.1 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA**

Datum	22.10.2025
Stellungnahme zu	Nivolumab (OPDIVO®) als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung der Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Im Jahr 2021 wurde Nivolumab im Anwendungsgebiet (AWG) der adjuvanten Behandlung der Karzinome des Ösophagus (Esophageal Cancer, EC) und des gastroösophagealen Übergangs (Gastroesophageal Junction Cancer, GEJC) bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie (nCRT) erstmals einer frühen Nutzenbewertung unterzogen (Vorgangsnummer 2021-09-01-D-728). Aufgrund der Befristung des initialen Beschlusses vom 17.02.2022 [1, 2], wurde zum 01.07.2025 erneut ein Dossier zur Nutzenbewertung von Nivolumab im vorliegenden AWG beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Zum 01.10.2025 wurde die Nutzenbewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) veröffentlicht [3].</p> <p>Nachfolgend werden die aus Sicht von Bristol Myers Squibb (BMS) wichtigsten Punkte für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in der vorliegenden Indikation zusammengefasst und zum Ergebnis der Nutzenbewertung des IQWiG (siehe Abschnitt Stellungnahme zu spezifischen Aspekten) Stellung genommen.</p> <p><b>Krankheitsbild</b></p> <p>Bei EC und GEJC handelt es sich um maligne epitheliale Tumoren mit einer besonders schlechten Prognose [4–7]. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen über alle Tumorstadien hinweg bei lediglich 24-25 % bei EC und 33 % bei GEJC [7–9].</p> <p><b>Zielpopulation</b></p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Patient:innen im AWG von Nivolumab weisen nach einer nCRT und anschließender Resektion eine pathologische Resterkrankung und somit ein erhöhtes Rezidivrisiko auf: Bei etwa einem Drittel dieser Patient:innen tritt ein Rezidiv auf [10]. Entsprechend ist die Prognose für diese spezifische Patientenpopulation mit einer geschätzten 5-Jahres-Überlebensrate von nur 38-41 % ebenfalls sehr ungünstig [10, 11].</p> <p><b>Therapieziele</b> Die adjuvante Behandlung im vorliegenden AWG erfolgt mit einer kurativen Intention, wobei die Vermeidung oder Verzögerung von Rezidiven als primäres Therapieziel im Vordergrund steht. Das Auftreten eines Rezidivs bedeutet in der Regel das Scheitern des kurativen Therapieansatzes. In der Folge ist meist eine palliative Behandlungssituation gegeben, die unweigerlich neue Behandlungsentscheidungen erfordert.</p> <p><b>Zusatznutzen von Nivolumab</b> Wie bereits im Erstverfahren liegt für die erneute Nutzenbewertung von Nivolumab im vorliegenden AWG die zulassungsbegründende randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie CA209-577 vor, die einen direkten Vergleich von Nivolumab mit der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) beobachtendes Abwarten ermöglicht [12–14].</p> <p>Die Ergebnisse der Studie CA209-577 zum finalen Datenschnitt am 07.11.2024 sind konsistent zu den Ergebnissen der ersten Nutzenbewertung:</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde beobachtendes Abwarten bestimmt.</p>



Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Durch die Behandlung mit Nivolumab wird das Auftreten von Rezidiven vermieden sowie das krankheitsfreie Überleben (Disease-Free Survival, DFS) erheblich verlängert. Nivolumab zeigt gegenüber der zVT sowohl hinsichtlich der Rezidivrate (Relatives Risiko (RR) [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 0,89 [0,81; 0,98], <math>p = 0,0192</math>) als auch des DFS (Hazard Ratio (HR) [95 %-KI]: 0,758 [0,632; 0,910], <math>p = 0,0029</math>) einen statistisch signifikanten Behandlungsvorteil. Dabei konnte das mediane DFS unter der Behandlung mit Nivolumab im Vergleich zur zVT verdoppelt (21,26 vs. 10,81 Monate) und damit eine klinisch bedeutsame Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreicht werden.</li> <li>Sowohl der Gesundheitszustand als auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität werden durch die Behandlung mit Nivolumab nicht negativ beeinflusst. Weder für den Gesundheitszustand gemäß der European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D) visuellen Analogskala (VAS) (HR [95 %-KI]: 1,304 [0,904; 1,881], <math>p = 0,1597</math>) noch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß Gesamtscore des Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT)-Esophageal (E) (HR [95 %-KI]: 1,023 [0,596; 1,754], <math>p = 0,9560</math>) zeigt sich anhand der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ein Unterschied zwischen Nivolumab und der zVT. Vor dem Hintergrund des Vergleiches einer immunonkologischen Behandlung mit Nivolumab gegenüber Placebo ist es besonders hervorzuheben, dass der Gesundheitszustand wie auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität auf vergleichbarem Niveau bleiben. Der klinische</li> </ul>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen aus der Studie CA209-577 vor.</p> <p>Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.</p> <p>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.</p> <p>Bezüglich des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS) ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.</p> <p>Für den Endpunkt FACT-E Gesamtscore liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nutzen von Nivolumab geht somit nicht mit einer spürbaren Belastung der Patient:innen einher.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die unter der Behandlung mit Nivolumab auftretenden unerwünschten Ereignisse (UE) sind erwartbar und mit den etablierten Sicherheitsmaßnahmen gut beherrschbar.</li> </ul> <p>Auf Ebene der UE-Hauptkategorien zeigt sich lediglich hinsichtlich der Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab (HR [95 %-KI]: 2,291 [1,334; 3,934], <math>p = 0,0020</math>). Insgesamt zeigen sich keine neuen Sicherheitssignale. Im Kontext der vorliegenden Therapiesituation einer adjuvanten Behandlung stellen die beobachteten UE den für die Patient:innen bedeutsamen klinischen Nutzen von Nivolumab nicht infrage.</p> <p>Mit dem finalen Datenschnitt der Studie CA209-577 liegen nun auch Ergebnisse zum Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) vor. Für das OS zeigt sich ein numerischer Vorteil von Nivolumab gegenüber der zVT. Durch die Behandlung mit Nivolumab konnte ein medianes OS von knapp 52 Monaten und damit ein im Vergleich zur zVT mehr als 16 Monate längeres medianes OS erzielt werden. Damit wird der langfristige und klinisch bedeutsame Nutzen der adjuvanten Therapie mit Nivolumab unterstrichen.</p> <p>Zusammenfassend bestätigen die Ergebnisse des finalen Datenschnitts der Studie CA209-577 die der initialen Nutzenbewertung. Die Ergebnisse belegen, dass die Behandlung mit Nivolumab das Therapieziel im vorliegenden AWG – die Vermeidung oder Verzögerung von Rezidiven bei gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität – erfüllt.</p>	<p>im therapeutischen Nutzen wird insgesamt als eine relevante, jedoch nicht mehr als geringe Verbesserung bewertet.</p> <p>In der Gesamtbewertung wird daher für Nivolumab ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.</p> <p>Aufgrund von Unsicherheiten durch Effektmodifikationen wird insgesamt ein Anhaltspunkt hinsichtlich der Aussagesicherheit abgeleitet.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nivolumab ist die erste und nach wie vor einzige zugelassene, wirksame und gut verträgliche Therapieoption im vorliegenden AWG und hat sich seit der Zulassung in allen relevanten nationalen und internationalen Leitlinien als Standard für die adjuvante Behandlung von Erwachsenen mit EC oder GEJC und pathologischer Resterkrankung nach nCRT etabliert [4, 15–20]. Vor der Zulassung von Nivolumab im Jahr 2021 beschränkten sich die Leitlinienempfehlungen für diese Patient:innen auf beobachtendes Abwarten [21, 22]. Nivolumab schließt somit eine Versorgungslücke und hat den Behandlungsalgorithmus vom passiven Abwarten hin zu einer zielgerichteten, evidenzbasierten adjuvanten Therapiestrategie gewandelt, die das Risiko des Wiederauftretens der Erkrankung bei gleichbleibender Lebensqualität senken kann.</p> <p>In der Gesamtschau ergibt sich auf Basis der in der Studie CA209-577 gezeigten Vorteile von Nivolumab ein <b>Hinweis</b> auf einen <b>beträchtlichen Zusatznutzen</b> gegenüber der zVT beobachtendes Abwarten.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.11, I.12, I.30- I.36, I.40- I.43, I.48, I.49	<p><b>Anmerkung</b> Das IQWiG kommt in der Gesamtabwägung der positiven und negativen Effekte von Nivolumab im Vergleich zur zVT zu der Einschätzung, dass es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten gebe und ein Zusatznutzen damit nicht belegt sei [3].</p> <p><b>Stellungnahme BMS</b> Bei der Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab zur adjuvanten Behandlung von EC oder GEJC lässt das IQWiG relevante Aspekte außer Acht. Die Ergebnisse der Studie CA209-577 werden nicht gesamtheitlich betrachtet. Darüber hinaus bleiben die klinische Einordnung der beobachteten Effekte im Gesamtkontext der Versorgungsrealität sowie deren tatsächliche Auswirkungen auf die Patient:innen unberücksichtigt.</p> <p>Im Folgenden werden die in der Nutzenbewertung des IQWiG beschriebenen „positiven und negativen Effekte von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ gesamtheitlich eingeordnet [3].</p> <p><b>Relevante Aspekte zur Einordnung der Wirksamkeit von Nivolumab</b></p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das IQWiG sieht für den Endpunkt Rezidive<sup>1</sup> einen „Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen“ und fügt hinzu, dass sich dieser „nicht in Form eines statistisch signifikanten Vorteils im Endpunkt Gesamtüberleben“ widerspiegelt [3]. In der vorliegenden Therapiesituation der adjuvanten Behandlung greift diese Bewertung jedoch zu kurz.</p> <p>Das maßgebliche Therapieziel einer adjuvanten Behandlung ist die Vermeidung oder Verzögerung eines Rezidivs. Der Endpunkt Rezidive, operationalisiert als Rezidivrate und DFS, bildet dieses Therapieziel ab und stellt im vorliegenden AWG den primär patientenrelevanten Endpunkt dar (siehe Modul 4 P).</p> <p>Dass Nivolumab das primäre Therapieziel im vorliegenden AWG erfüllt, belegen bereits die Ergebnisse des primären Datenschnitts der Studie CA209-577, die Grundlage der Zulassung sowie der initialen Nutzenbewertung waren [23, 24]. Der patientenrelevante Vorteil von Nivolumab gegenüber der zVT hinsichtlich Rezidivrate und DFS zeigt sich konsistent über alle Datenschnitte hinweg. Die nun vorliegenden Ergebnisse zum finalen Datenschnitt mit einer</p>	<p><i>Rezidive (Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben (DFS))</i></p> <p>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.</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung werden zu Rezidiven sowohl die Rezidivrate als auch die Auswertung als DFS betrachtet. Beide Auswertungen umfassen jeweils die folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lokalrezidiv</li> <li>- Regionäres Rezidiv</li> <li>- Fernmetastasen</li> <li>- Tod ohne Rezidiv</li> </ul>

<sup>1</sup> Das IQWiG weist in seiner Nutzenbewertung auf eine vermeintliche Diskrepanz zwischen den Angaben im Dossier und im Studienbericht hin. In den im Dossier dargestellten Analysen zum Endpunkt Rezidive werden alle Rezidive, einschließlich solcher, die nach Beginn einer Folgetherapie auftraten, berücksichtigt. Demgegenüber werden in der primären Auswertung des DFS im Studienbericht, Ereignisse nach Beginn einer Folgetherapie zensiert. Die Unterschiede resultieren demzufolge aus unterschiedlichen Zensierungsregeln, stellen aber keine Diskrepanz dar. Die mit dem Dossier vorgelegten Analysen entsprechen den Anforderungen der Modulvorlage (Treatment Policy Estimand) und sind demnach in den Beschluss des G-BA zu übernehmen.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>medianen Nachbeobachtungsdauer von 78 Monaten bestätigen den anhaltenden und bedeutsamen Effekt von Nivolumab. Durch die Behandlung mit Nivolumab wird eine im Vergleich zur zVT deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreicht.</p> <p>In der klinischen Praxis ist insbesondere auch das fernmetastasenfreie Überleben (Distant Metastasis-Free Survival, DMFS) von großer Bedeutung. Fernmetastasen stellen die häufigste Form der Rezidive bei Patient:innen im AWG dar und sind mit einer schlechten Prognose assoziiert [15, 25]. Mit der Diagnose von Fernmetastasen gilt der Versuch der kurativen Behandlung in der Regel als gescheitert. In der Studie CA209-577 traten unter der Behandlung mit Nivolumab im Vergleich zur zVT statistisch signifikant weniger Fernmetastasen auf und das mediane DMFS wurde statistisch signifikant verlängert. Der patientenrelevante Vorteil von Nivolumab gegenüber der zVT hinsichtlich DMFS zeigt sich dabei konsistent über alle Datenschnitte hinweg.</p> <p>Da das Rezidivrisiko bei den Patient:innen im vorliegenden AWG insbesondere in den ersten 2-3 Jahren nach der Resektion am höchsten ist [10, 26], kommt den früh beobachteten Vorteilen von Nivolumab gegenüber der zVT in Bezug auf Rezidivrate, DFS und DMFS eine besondere Bedeutung zu. Diese Vorteile bleiben über den gesamten Beobachtungszeitraum der Studie CA209-577 bestehen und deuten darauf hin, dass durch die Behandlung mit</p>	<p>Diese Operationalisierung wird als geeignet angesehen, um ein Scheitern der potenziellen Heilung durch den kurativen Therapieansatz abzubilden.</p> <p>In Bezug auf die Endpunkte Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nivolumab im Vergleich zur zVT potenziell mehr Patient:innen eine langfristige Remission ermöglicht wird [27].</p> <p>Obgleich im OS die statistische Signifikanz in der Studie CA209-577 knapp verfehlt wurde, stützen die Ergebnisse dennoch den Vorteil von Nivolumab im Vergleich zur zVT in Bezug auf das primäre Therapieziel im vorliegenden AWG. In der vorliegenden Therapiesituation der adjuvanten Behandlung ist bei der Bewertung des OS auch der Einfluss von Folgetherapien zu berücksichtigen: Durch die Anwendung von Folgetherapien können die Ergebnisse zum OS verzerrt sein. In der Studie CA209-577 war der Anteil der Patient:innen, die eine Folgetherapie erhielten im Nivolumab-Arm niedriger als im Placebo-Arm (Nivolumab vs. Placebo: 46,1 % vs. 59,5 %). Zudem war die Zeit bis zur Folgetherapie unter der Behandlung mit Nivolumab statistisch signifikant länger als unter der zVT. Eine dadurch bedingte Verzerrung der Ergebnisse zum OS kann nicht ausgeschlossen werden. Das legt auch das Ergebnis einer post hoc durchgeführten Sensitivitätsanalyse nahe, die den Einfluss der Folgetherapien auf das OS in der Studie CA209-577 berücksichtigt. Die explorative Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Nivolumab im OS (HR [95 %-KI]: 0,73 [0,58; 0,95]) [27] und stützt damit die Annahme, dass das OS der Patient:innen im AWG durch die Behandlung mit Nivolumab im Vergleich zur zVT in einem relevanten Ausmaß verlängert werden kann. Ungeachtet dessen ist</p>	<p><u>Mortalität</u></p> <p>Das Gesamtüberleben war in der Studie CA209-577 als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod aus jeglicher Ursache definiert.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Hinsichtlich der vorliegenden Subgruppenanalysen werden für die vorliegende Bewertung auch die Subgruppenanalysen zu den Merkmalen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lokalisation der Erkrankung (Karzinome des Ösophagus; Karzinome des gastroösophagealen Übergangs),</li> <li>- pathologischer Tumorstatus (ypT0; ypT1/ypT2; ypT3/ypT4) und</li> <li>- Histologie (Adenokarzinom; Plattenepithelkarzinom)</li> </ul> <p>betrachtet, da es sich um klinisch relevante Merkmale handelt, zu denen auch die klinischen Experten in ihren Stellungnahmen ausgeführt haben.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die Verlängerung des medianen OS durch Nivolumab im Vergleich zur zVT um über 16 Monate als eine klinisch bedeutsame und für Patient:innen relevante Verbesserung einzustufen.</p> <p><b>Relevante Aspekte zur Einordnung der Sicherheit von Nivolumab</b> Die Ergebnisse des finalen Datenschnitts der Studie CA209-577 zu den UE sind konsistent zu den Ergebnissen des primären Datenschnitts [28]. Im Vergleich zur Erstbewertung erweitert das IQWiG dennoch seine Auswahl der patientenrelevanten Sicherheitsendpunkte.</p> <p>Zur Bewertung der Sicherheit von Nivolumab im vorliegenden AWG zieht das IQWiG neben den Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE), schweren UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad <math>\geq 3</math>), zum Therapieabbruch führenden UE sowie schwerwiegenden und schweren spezifischen UE<sup>2</sup> (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) auch ausgewählte häufige UE und schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) heran. In die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bezieht das IQWiG lediglich die Sicherheitsendpunkte ein, für die sich in der Studie CA209-577 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab gezeigt hat. Dabei bleiben jedoch relevante Aspekte zur Einordnung</p>	<p>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.</p> <p>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 ent-</p>

<sup>2</sup> Das IQWiG verwendet die Formulierung „immunvermittelte UE“ anstelle der im Dossier und in dieser Stellungnahme verwendeten Formulierung „spezifische UE“.



Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der beobachteten Effekte unberücksichtigt, die nachfolgend dargelegt werden.</p> <p>Für die vom IQWiG als patientenrelevant eingestuften Sicherheitsendpunkte Gesamtrate der SUE, Gesamtrate der schweren UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) und Gesamtrate der schweren spezifische UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) zeigt sich in der Studie CA209-577 kein Unterschied zwischen Nivolumab und Placebo. Bei dem Vergleich einer aktiv wirksamen immunonkologischen Therapie mit Placebo sind diese Ergebnisse positiv zu bewerten.</p> <p>Für zum Therapieabbruch führende UE liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab vor. Die im Nivolumab-Arm beobachtete Gesamtrate der zum Therapieabbruch führenden UE entspricht dabei den aus anderen Studien zur adjuvanten Behandlung mit Nivolumab bekannten Ergebnissen [29, 30]. In der Studie CA209-577 wurden die verschiedenen zum Therapieabbruch führenden UE jeweils nur bei einem geringen Anteil der Patient:innen beobachtet (je <math>\leq 3</math> %). Demzufolge konnten keine einzeln herausstechenden UE identifiziert werden, die zum Abbruch der Behandlung mit Nivolumab führen. Da zudem auch Patient:innen, die vorzeitig abbrechen, von der Behandlung mit Nivolumab profitieren können, stellt der beobachtete Nachteil gegenüber Placebo in Bezug auf zum Therapieabbruch führende</p>	<p>sprechenden Subgruppenanalysen für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben (DFS) nicht zeigen.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</i></p> <p>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.</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4)</i></p> <p>Für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><i>Therapieabbruch wegen UE</i></p> <p>Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund eines UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab.</p> <p><i>Spezifische UE</i></p> <p>Im Detail zeigen sich Nachteile für Nivolumab bei den folgenden Endpunkten zu spezifischen UE: immunvermittelte SUEs, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Infektionen und</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>UE, die patientenrelevanten Vorteile von Nivolumab im Gesamtkontext der adjuvanten Behandlung nicht infrage.</p> <p>Unter den spezifischen UE werden bestimmte Preferred Terms (PT) zusammengefasst, die zu den typischen immunvermittelten UE gehören und als charakteristisch für Nivolumab bzw. Immuntherapien im Allgemeinen gelten. Das mögliche Auftreten solcher Ereignisse wird in Studien mit Nivolumab besonders überwacht. Die betrachteten spezifischen UE stehen demnach bekanntermaßen im Zusammenhang mit der Behandlung mit Nivolumab. Im Vergleich zu Nicht-Immuntherapien, aber insbesondere auch im Vergleich zu Placebo, treten diese Ereignisse daher erwartungsgemäß häufiger unter Nivolumab auf.</p> <p>Generell ist das Management spezifischer bzw. immunvermittelter UE in der klinischen Praxis etabliert [31]. Auch in der Fachinformation zu Nivolumab sind detaillierte Informationen zu Behandlungsmaßnahmen und dem Umgang mit solchen UE zu finden [32].</p> <p>Obgleich in der Studie CA209-577 im Vergleich zu Placebo ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab hinsichtlich der Gesamtrate der schwerwiegenden spezifischen UE vorliegt, traten diese Ereignisse insgesamt bei nur 6,8 % der Patient:innen im Nivolumab-Arm auf. Da die Kategorien der spezifischen UE voneinander unabhängige Ereignisse umfassen, die</p>	<p>parasitäre Erkrankungen sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems. Für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unterschiedlichen Organsystemen zuzuordnen sind und klinisch und pathophysiologisch nicht miteinander in Zusammenhang stehen, ist das Ergebnis zur Gesamtrate nur eingeschränkt aussagekräftig. Bei differenzierter Betrachtung der einzelnen Kategorien der schwerwiegenden spezifischen UE zeigt sich jeweils kein Behandlungsunterschied, wobei die Ereignisraten je Kategorie im Nivolumab-Arm sehr niedrig sind (je <math>\leq 2,8\%</math>).</p> <p>Zusätzlich schließt das IQWiG jegliche UE der Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes in die Nutzenbewertung ein. Die unter der SOC zusammengefassten Ereignisse waren überwiegend mild und führten nur selten zum Abbruch der Behandlung mit Nivolumab (1,5 %). Darüber hinaus gehen schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems in die Nutzenbewertung des IQWiG ein. Unter der Behandlung mit Nivolumab traten insgesamt nur wenige schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) auf, die der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (8,5 %) oder der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (3,8 %) zuzuordnen sind. Der statistisch signifikante Behandlungsunterschied auf Ebene der SOC beruht folglich auf einer Häufung einzelner PT [27]. Dabei führten die aufgetretenen Ereignisse nur sehr selten (SOC Infektionen und parasitäre</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erkrankungen: 1,0 %) bzw. nicht (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) zum Abbruch der Behandlung mit Nivolumab.</p> <p>Übergreifend lässt das IQWiG bei der Bewertung der Sicherheitsendpunkte außer Acht, dass die beobachteten Nachteile weder den Gesundheitszustand noch die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient:innen beeinträchtigen. Sowohl die Auswertungen der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung also auch die Auswertungen der Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf (siehe Modul 4 P, Anhang 4-G) zeigen keinerlei Unterschiede zwischen Nivolumab und Placebo. Der Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS wie auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E blieben über den gesamten Erhebungszeitraum der Studie CA209-577 auf einem konstanten Niveau.</p> <p><b>Fazit</b></p> <p>Die adjuvante Behandlung mit Nivolumab bei EC oder GEJC erreicht nachweislich das primäre Therapieziel der Vermeidung oder Verzögerung von Rezidiven. Die unter Nivolumab auftretenden UE sind erwartbar, in der klinischen Praxis bekannt und durch etablierte Sicherheitsmaßnahmen in der Regel beherrschbar. Insbesondere bleibt der Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient:innen unter der Behandlung mit Nivolumab erhalten. Durch die adjuvante</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlung mit Nivolumab kann das Risiko des Wiederauftretens der Erkrankung ohne für die Patient:innen spürbare Belastungen im Alltag gesenkt werden.</p> <p>Die beobachteten positiven und negativen Effekte von Nivolumab gegenüber der zVT sind im Kontext des kurativen Therapieanspruchs der vorliegenden adjuvanten Behandlungssituation gewichtet zu bewerten: Die beobachteten Nachteile bei den UE gehen nicht mit einer Beeinträchtigung des Gesundheitszustandes oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher und führen daher nicht zu einer Abwertung des Zusatznutzens von Nivolumab hinsichtlich der Vermeidung oder Verzögerung von Rezidiven. In der Gesamtschau überwiegen die Behandlungsvorteile von Nivolumab die nachteiligen Effekte.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung</b></p> <p>Der Zusatznutzens von Nivolumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von EC oder GEJC bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach nCRT ist unter Berücksichtigung aller relevanter Aspekte zu bewerten. Hierbei sind die Ergebnisse der Studie CA209-577 gesamtheitlich zu betrachten und in den klinischen Kontext einzuordnen.</p> <p>In der Gesamtabwägung ist ein <b>Zusatznutzen</b> von Nivolumab gegenüber der zVT beobachtendes Abwarten abzuleiten.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 (Neues Anwendungsgebiet: Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, vorbehandelte Patienten, adjuvante Therapie); 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5280/2022-02-17\\_AM-RL-XII\\_Nivolumab\\_D-728\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5280/2022-02-17_AM-RL-XII_Nivolumab_D-728_BAnz.pdf), aufgerufen am 20.05.2025.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, vorbehandelte Patienten, adjuvante Therapie); 2024. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6589/2024-05-02\\_AM-RL-XII\\_Nivolumab\\_D-728\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6589/2024-05-02_AM-RL-XII_Nivolumab_D-728_BAnz.pdf), aufgerufen am 08.11.2024.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nivolumab (Karzinome des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, adjuvant); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). Projekt: A25-88. Version: 1.0. Stand: 25.09.2025. IQWiG-Berichte – Nr. 2093; 2025. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8890/2025-10-01\\_Nutzenbewertung\\_IQWiG\\_Nivolumab\\_D-1212.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8890/2025-10-01_Nutzenbewertung_IQWiG_Nivolumab_D-1212.pdf), aufgerufen am.
4. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Ösophaguskarzinom. Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen: Stand: September 2024; 2024. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom/@@guideline/html/index.html>, aufgerufen am 03.03.2025.
5. Bruns C, Plum PS. Karzinome des gastroösophagealen Übergangs: Viszeral- und Allgemeinchirurgie -eMedpedia. Springer Medizin Verlag GmbH & Springer Verlag GmbH, Teile von SpringerNature 03.06.2022, aufgerufen am 29.04.2025. Verfügbar unter: [https://www.springermedizin.de/emedpedia/detail/viszeral-und-allgemeinchirurgie/karzinome-des-gastrooesophagealen-uebergangs?epediaDoi=10.1007%2F978-3-662-61724-3\\_97&utm](https://www.springermedizin.de/emedpedia/detail/viszeral-und-allgemeinchirurgie/karzinome-des-gastrooesophagealen-uebergangs?epediaDoi=10.1007%2F978-3-662-61724-3_97&utm).
6. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Magenkarzinom Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs, Langversion 3.0, 2025, AWMF-Registernummer 032-009OL; 2025. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/magenkarzinom/>, aufgerufen am 22.05.2025.
7. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Zentrum für Krebsregisterdaten. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe; 2023. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/krebs\\_in\\_deutschland\\_2023.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publicationFile), aufgerufen am 29.01.2025.

8. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Speiseröhrenkrebs (Ösophaguskarzinom); Stand: 2024. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Speiseroehrenkrebs/speiseroehrenkrebs\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Speiseroehrenkrebs/speiseroehrenkrebs_node.html), aufgerufen am 10.03.2025.
9. Thrift AP, Nagle CM, Fahey PP, Smithers BM, Watson DI, Whiteman DC. Predictors of survival among patients diagnosed with adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. *Cancer Causes Control* 2012; 23(4):555–64. doi: 10.1007/s10552-012-9913-1.
10. Blum Murphy M, Xiao L, Patel VR, Maru DM, Correa AM, G Amlashi F et al. Pathological complete response in patients with esophageal cancer after the trimodality approach: The association with baseline variables and survival-The University of Texas MD Anderson Cancer Center experience. *Cancer* 2017; 123(21):4106–13. doi: 10.1002/cncr.30953.
11. Al-Kaabi A, van der Post RS, van der Werf LR, Wijnhoven BPL, Rosman C, Hulshof, Maarten C. C. M. et al. Impact of pathological tumor response after CROSS neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery on long-term outcome of esophageal cancer: a population-based study. *Acta Oncologica* 2021; 60:497–504. doi: 10.1080/0284186X.2020.1870246.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2021-B-099, Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA, Wirkstoff Nivolumab; 2021.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-307, Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA, Wirkstoff Nivolumab; 2021.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 (Neues Anwendungsgebiet: Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, vorbehandelte Patienten, adjuvante Therapie); 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8262/2022-02-17\\_AM-RL-XII\\_Nivolumab\\_D-728\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8262/2022-02-17_AM-RL-XII_Nivolumab_D-728_TrG.pdf), aufgerufen am 20.05.2025.
15. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 4.0, 2023, AWMF-Registernummer: 021-023OL; 2023. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oesophaguskarzinom/>, aufgerufen am 19.05.2025.
16. Obermannová R, Alsina M, Cervantes A, Leong T, Lordick F, Nilsson M et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2022; 33(10):992–1004. doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.003.
17. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers: Version 1.2025.

18. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Ösophaguskarzinom. Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen: Stand: April 2022. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/oesophaguskarzinom/version-27062023T152637/@@guideline/html/index.html>, aufgerufen am 19.05.2025.
19. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF):. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 3.1, 2022, AWMF-Registernummer: 021/023OL; 2022. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oesophaguskarzinom/>, aufgerufen am 19.05.2025.
20. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers: Version 3.2021; 22.6.2021.
21. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Ösophaguskarzinom. Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen: Stand: Dezember 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/oesophaguskarzinom/version-16042021T094527/@@guideline/html/index.html#ID0EHXAE>, aufgerufen am 09.04.2025.
22. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF):. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 2.0, 2018, AWMF-Registernummer: 021/023OL; 2018. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oesophaguskarzinom/>, aufgerufen am 09.04.2025.
23. Bristol-Myers Squibb (BMS). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4 P. Nivolumab (OPDIVO®). Adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie. Stand: 24.08.2021; 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5037/2021\\_08\\_24\\_Modul4P\\_Nivolumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5037/2021_08_24_Modul4P_Nivolumab.pdf), aufgerufen am 13.10.2025.
24. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: OPDIVO. International non-proprietary name: nivolumab. Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0095; 2021. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0095-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0095-epar-assessment-report-variation_en.pdf), aufgerufen am 21.10.2025.
25. Taketa T, Sudo K, Correa AM, Wadhwa R, Shiozaki H, Elimova E et al. Post-chemoradiation surgical pathology stage can customize the surveillance strategy in patients with esophageal adenocarcinoma. J Natl Compr Canc Netw 2014; 12(8):1139–44. doi: 10.6004/jnccn.2014.0111.
26. Anderegg MCJ, van der Sluis PC, Ruurda JP, Gisbertz SS, Hulshof, M. C. C. M., van Vulpen M et al. Preoperative Chemoradiotherapy Versus Perioperative Chemotherapy for Patients With Resectable Esophageal or Gastroesophageal Junction



- Adenocarcinoma. *Annals of surgical oncology* 2017; 24(8):2282–90. doi: 10.1245/s10434-017-5827-1.
27. Bristol-Myers Squibb. Closeout Clinical Study Report for Study CA209577. A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Phase III Study of Adjuvant Nivolumab or Placebo in Subjects with Resected Esophageal, or Gastroesophageal Junction Cancer. (CheckMate 577: CHECKpoint pathway and nivolumab clinical Trial Evaluation 577). Report Date: 18-Apr-2025; 2025.
  28. Bristol-Myers Squibb. Primary Clinical Study Report for Study CA209577. A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Phase III Study of Adjuvant Nivolumab or Placebo in Subjects with Resected Esophageal, or Gastroesophageal Junction Cancer. (Checkmate 577:CHECKpoint pathway and nivolumab clinical Trial Evaluation 577). Report Date: 07-Oct-2020.; 2020.
  29. Bristol-Myers Squibb (BMS). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4 X. Anhang 4-G. Nivolumab (Opdivo®). Adjuvante Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion. Stand: 18.09.2023; 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7040/2023\\_09\\_18\\_Modul4X\\_Anhang4\\_G\\_Nivolumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7040/2023_09_18_Modul4X_Anhang4_G_Nivolumab.pdf), aufgerufen am 13.10.2025.
  30. Bristol-Myers Squibb (BMS). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4 R. Nivolumab (Opdivo®). Zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1$  % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC. Stand: 29.04.2022; 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5688/2022\\_04\\_29\\_Modul4R\\_Nivolumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5688/2022_04_29_Modul4R_Nivolumab.pdf), aufgerufen am 13.10.2025.
  31. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen, Langversion 2.0, 2025, AWMF-Registernummer: 032-054OL; 2025. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/>, aufgerufen am 02.10.2025.
  32. Bristol-Myers Squibb (BMS). OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: Mai 2025. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/022541>, aufgerufen am 30.05.2025.

## 5.2 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	21.10.2025
Stellungnahme zu	Nivolumab/Opdivo®
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG zieht den Endpunkt Rezidive (operationalisiert über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben) als patientenrelevanten Endpunkt für die Nutzenbewertung heran.</p> <p>In dem betrachteten Anwendungsgebiet erhalten die Patienten eine potenziell kurative Behandlung. Ein Rezidiv gilt als Versagen dieses kurativen Ansatzes und stellt daher einen für den Patienten relevanten Endpunkt dar.</p> <p>MSD begrüßt die Sichtweise des IQWiG, dass nicht nur das bloße Wiederauftreten einer Erkrankung, sondern auch die Dauer bis zu diesem Ereignis patientenrelevant ist. Aus Sicht der Betroffenen sind sowohl das Eintreten eines Rezidivs als auch die Länge der rezidiv freien Zeit von großer Bedeutung. Ein frühzeitiges Wiederauftreten der Krankheit zieht für Patientinnen und Patienten körperliche und seelische Belastungen nach sich, erfordert zusätzliche Therapien und markiert häufig den Übergang in eine primär palliative Behandlungssituation mit den damit verbundenen psychosozialen Belastungen.</p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

### 5.3 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	22.10.2025
Stellungnahme zu	Nivolumab (Opdivo®)
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) nimmt im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V nachfolgend Stellung zu der am 01.10.2025 veröffentlichten Nutzenbewertung des IQWiG<sup>1</sup> zum Wirkstoff Nivolumab (Opdivo®)<sup>2</sup> [1]. Im relevanten Anwendungsgebiet ist Nivolumab zur adjuvanten Behandlung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie (CRT) indiziert [2].</p> <p>AstraZeneca ist ein forschendes Pharmaunternehmen, das im Rahmen eines umfassendes klinischen Entwicklungsprogramm die Wirksamkeit verschiedener Medikamente im Bereich der Karzinome des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) untersucht (u. a. NCT04592913).</p> <p><i>Gegenstand der vorliegenden Stellungnahme sind Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs (GEJ).</i></p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>

---

<sup>1</sup> Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

<sup>2</sup> Vorgangsnummer 2025-07-01-D-1212

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Therapie beim lokal fortgeschrittenen, resektablen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs (GEJ)</b></p> <p>Bei Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Adenokarzinom des GEJ (<math>\geq T3</math> oder N+) gilt die perioperative Chemotherapie mit dem FLOT-Regime als etablierter Standard<sup>3</sup>. Alternativ kann eine neoadjuvante CRT nach dem CROSS-Protokoll<sup>4</sup> erwogen werden, insbesondere wenn eine Therapie mit dem FLOT-Regime nicht infrage kommt [3-5]. Aktuelle Phase-III-Daten sprechen jedoch mehrheitlich für FLOT als bevorzugten Ansatz. Die ESOPEC-Studie<sup>5</sup> zeigte im direkten Vergleich von FLOT und CRT nach CROSS einen signifikanten Überlebensvorteil zugunsten von FLOT (66 vs. 37 Monate; HR 0,70; 95% KI 0,53 bis 0,92; <math>p=0,01</math>) [6].</p> <p>Gemäß den aktuellen ESMO-Behandlungsempfehlungen sollten Patientinnen und Patienten mit resezierbarem, lokal fortgeschrittenem Adenokarzinom des GEJ eine perioperative FLOT-Chemotherapie mit anschließender Operation erhalten<sup>6</sup>. Eine neoadjuvante CRT kann erwogen werden, wenn FLOT nicht infrage kommt [7].</p>	

<sup>3</sup> FLOT: Kombination aus 5-FU, Leucovorin, Oxaliplatin, Docetaxel; Standard auf Basis der FLOT-4-Studie bei Tumoren ab klinischem Stadium T2 und/oder N+.

<sup>4</sup> CROSS: Neoadjuvante Chemoradiotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel; empfohlen ab Stadium T2 und/oder N1.

<sup>5</sup> ESOPEC: Phase-III-Studie zum direkten Vergleich von FLOT vs. CROSS bei resektablem Adenokarzinom der Speiseröhre (Stadium cT1N+ bis cT4aN0/+, cM0).

<sup>6</sup> Evidenzgrad laut ESMO: FLOT empfohlen mit Evidenzgrad [I, A]; bewertet mit A auf der *ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale* (MCBS) v1.1. CRT: [I, C].

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.7	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Die vorliegende Nutzenbewertung betrifft die adjuvante Behandlung von Karzinomen des Ösophagus oder GEJ bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach neoadjuvanter CRT. Der G-BA hat „beobachtendes Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT; Mai 2025) festgelegt. Bei der zVT-Festlegung wurde die DGHO als Fachgesellschaft beteiligt. In ihrer Stellungnahme betont die DGHO die zwingende Berücksichtigung der Histologie: Eine neoadjuvante CRT ist nur für Plattenepithelkarzinome (meist oberer Ösophagus) vorgesehen, während GEJ-Tumoren überwiegend Adenokarzinome sind, bei denen eine perioperative Chemotherapie im frühen Setting indiziert ist. Eine Präzisierung der Fragestellung nach Histologie ist daher unerlässlich [1, 8].</p> <p>AstraZeneca teilt diese Einschätzung. Angesichts aktueller Evidenz – insbesondere der FLOT-4- und ESOPEC-Studien, die FLOT als Standardtherapie für resektable Adenokarzinome des GEJ etabliert haben – ist eine differenzierte Betrachtung der Histologie essenziell. Die histologische Unterscheidung zwischen Plattenepithel- und Adenokarzinomen ist für die</p>	<p>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.</p> <p>Der hier zu bewertende Wirkstoff Nivolumab ist der einzige Wirkstoff, der im vorliegenden Anwendungsgebiet explizit zugelassen ist.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Dies traf histologieunabhängig sowohl auf Plattenepithelkarzinome als auch auf Adenokarzinome zu. Da die Patientinnen und Patienten im</p>



Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Therapieentscheidung ausschlaggebend und sollte in der Nutzenbewertung angemessen berücksichtigt werden.	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Insgesamt bestimmt der G-BA daher das „beobachtende Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), *Nivolumab (Karzinome des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, adjuvant) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung)*. 2025.
2. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, *Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: 2025)*. 2015.
3. Leitlinienprogramm Onkologie, *Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs Version 3.0 – Mai 2025 AWMF-Registernummer: 032-009OL*. 2025.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). *Onkopedia Ösophagus*. 2024 20.10.2025]; Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom/@@guideline/html/index.html#ID0EEOAG>.
5. Leitlinienprogramm Onkologie, *S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus Version 4.0 – Dezember 2023 AWMF-Registernummer: 021-023OL*. 2023.
6. Hoepfner, J., et al., *Perioperative Chemotherapy or Preoperative Chemoradiotherapy in Esophageal Cancer*. N Engl J Med, 2025. **392**(4): p. 323-335.
7. Obermannová, R., Leong, T, on behalf of the ESMO Guidelines Committee,. *ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the treatment of locally advanced oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinoma and metastatic squamous cell carcinoma*. 2025 22.10.2025]; Available from: <https://www.esmoopen.com/action/showPdf?pii=S2059-7029%2825%2900002-X>.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss, *Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: 2025-B-081 Nivolumab*. 2025.

#### 5.4 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.10.2025
Stellungnahme zu	Nivolumab (Opdivo)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Charlottenstraße 59 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Oktober 2025 eine Nutzenbewertung zu Nivolumab (Opdivo) von Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA veröffentlicht.</p> <p>Nivolumab ist unter anderem zugelassen als adjuvante Behandlung der Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA beobachtendes Abwarten fest. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an, da sowohl positive als auch negative Effekte vorlägen. Der Hersteller beansprucht einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.
<p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherche-strategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweck-mäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

**Literatur:**

## 5.5 Stellungnahme der AIO, DGHO, DGVS

Datum	22. Oktober 2025
Stellungnahme zu	Nivolumab
Stellungnahme von	<i>AIO, DGHO, DGVS</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Diese Nutzenbewertung von Nivolumab (Opdivo®) wird nach Ablauf der im ersten Verfahren gesetzten Frist durchgeführt. Nivolumab ist zur adjuvanten Therapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit Karzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und pathologischer Resterkrankung nach vorangegangener neoadjuvanter Radiochemotherapie indiziert. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</b></p> <table><tr><th></th><th>G-BA</th><th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th><th colspan="2">IQWiG</th></tr><tr><th>Subpopulationen</th><th>ZVT</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th></tr><tr><td>-</td><td>Beobachtendes Abwarten</td><td>beträchtlich</td><td>Hinweis</td><td>nicht belegt</td><td>-</td></tr></table>					G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	-	Beobachtendes Abwarten	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.	
	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																			
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																		
-	Beobachtendes Abwarten	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-																		
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ entsprach den Leitlinien vor der Zulassung von Nivolumab.</li><li>Die Zielgruppe hat sich zwischenzeitlich geändert. Sie fokussiert jetzt vor allem auf Pat. mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, bei denen keine definitive Chemoradiotherapie und auf Pat. mit Adenokarzinom, bei denen keine perioperative Immunchemotherapie durchgeführt wurde.</li></ul>																							

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Basis der frühen Nutzenbewertung ist die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie CheckMate 577. Die Randomisierung erfolgt 2:1 zugunsten des Nivolumab-Arms.</li> <li>• Nivolumab führte gegenüber Placebo zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens und zu einer Erhöhung der krankheitsfreien Überlebensrate. Die Gesamtüberlebenszeit wurde nicht signifikant verlängert.</li> <li>• Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse war in den beiden Studien nicht signifikant unterschiedlich. Die Nebenwirkungen von Nivolumab entsprachen in Ausprägung und Häufigkeit dem Spektrum von Nivolumab in anderen Indikationen.</li> <li>• Der jetzige Vorschlag des IQWiG zum Zusatznutzen unterscheidet sich vom ersten Verfahren. Die medizinische Begründung mit fehlenden Daten zu Pat. mit ECOG PS 2 ist nicht nachvollziehbar.</li> <li>• In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Nivolumab auf der Skala von A (hoch) bis C (niedrig) diese Bewertung: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ESMO-MCBS v1.1 für Nivolumab: A</li> </ul> </li> </ul> <p>Anzumerken ist, dass sich die Bewertung auf die Gesamtstudienpopulation bezieht.</p> <p>Nivolumab ist ein klinisch relevanter Standard in der adjuvanten Therapie des Ösophaguskarzinoms mit Resterkrankung nach präoperativer Radiochemotherapie. Allerdings ist dieser Vorteil aus heutiger Sicht (Ausführungen dazu siehe unten) auf die Patientengruppe mit Plattenepithel-Karzinom beschränkt.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Ösophaguskarzinome machen ca. 1% aller malignen Erkrankungen aus. In Deutschland werden jährlich ungefähr 5.500 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 1.600 Neuerkrankungsfälle bei Frauen diagnostiziert. Klinisch relevant ist die Unterscheidung zwischen Plattenepithel- und Adenokarzinomen, Tumorstadium und Lokalisation</p>	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.



Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>des Tumors (thorakal versus cervical) [1, 2]. Plattenepithelkarzinome machen 50% aller Krebserkrankungen der Speiseröhre aus.</p> <p>Ca. 30-40% der Pat. befinden sich bei Erstdiagnose prinzipiell in einem resektablen Stadium. Insbesondere bei Pat. mit einem Plattenepithelkarzinom sind häufig Komorbiditäten zu beachten mit einer daraus resultierenden eingeschränkten funktionellen Operabilität. Das 5-Jahres-Überleben mit alleiniger Resektion liegt um 20%. Multimodale Konzepte verbessern bei lokal fortgeschrittenen Tumoren die Prognose, sie können aufgrund des grundsätzlich guten Ansprechens auf Chemo- und Strahlentherapie zudem einen Organerhalt ermöglichen.</p>	
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Die Therapie des lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinoms hat sich in den letzten Jahren gewandelt. Die Fragestellung entsprechend der Zulassung von Nivolumab beschränkt sich vor allem auf Pat. mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (Kategorie cT3/T4 resektabel oder Kategorie cN1-3), bei denen eine präoperative (neoadjuvante) Radiochemotherapie mit anschließender kompletter Resektion durchgeführt wurde. Im Anschluss an die Operation wurde vor der Zulassung von Nivolumab keine adjuvante Therapie empfohlen, da der Wert einer adjuvanten systemischen Chemotherapie nicht belegt war.</p> <p>Nicht von der Zulassung erfasst sind Pat. mit Plattenepithelkarzinom, bei denen nach einer definitiven Radiochemotherapie keine Resektion erfolgte. Ebenfalls nicht erfasst sind Pat. mit Adenokarzinom des distalen Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs, die nach den Daten der MATTERHORN-Studie jetzt mit perioperativer Immunchemotherapie behandelt werden [3]. Index (MIPI-c) abgeschätzt werden. Die mediane Überlebenszeit liegt bei etwa 5 Jahren. Der Therapieanspruch bei älteren Patienten mit Mantelzell-Lymphom ist palliativ. Ziel ist das Erreichen einer Langzeitremission mit Verlängerung der Überlebenszeit. Die Therapie orientiert sich vor allem am Allgemeinzustand. Jüngere Patienten werden mit einer aggressiven, Cytarabin-haltigen Chemotherapie und anschließender autologer Stammzelltransplantation behandelt, bei älteren Patienten wird eine Immunchemotherapie mit anschließender</p>	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

#### Allgemeine Anmerkung

Nivolumab wurde im Mai 2021 von der FDA und im August 2021 von der EMA für die adjuvante Therapie des Ösophaguskarzinoms nach systemischer Vorthherapie zugelassen. Jetzt werden Daten des finalen Datenschnittes der Zulassungsstudie zur Wirksamkeit dieses Immuncheckpoint-Inhibitors vorgelegt. Ergebnisse sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst.

**Tabelle 2: Immuncheckpoint-Inhibitoren in der adjuvanten Therapie des Ösophaguskarzinoms**

Studie <sup>1</sup>	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	KFÜ <sup>2</sup> HR <sup>8</sup>	ÜL <sup>4</sup> HR <sup>8</sup>
CheckMate 577 [4, 5]	adjuvant, nach neoadjuvanter Radiochemotherapie und chirurgischer Resektion	Placebo	Nivolumab über 1 Jahr	794 (2:1) <sup>5</sup>	10,81 vs 21,26 <sup>6</sup> 0,758 <sup>7</sup> p < 0,0029	35,25 vs 51,71 0,854 p = 0,1064

<sup>1</sup> N - Anzahl Patient\*innen; <sup>2</sup> KFÜ – krankheitsfreies Überleben, in Monaten; <sup>3</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>4</sup> ÜL - Gesamtüberleben; <sup>5</sup> Randomisierung Verum vs Placebo; <sup>6</sup> **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; <sup>7</sup>

Ergebnis nach Prüfung  
(wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<b>Hazard Ratio in grüner Farbe</b> - Vorteil für Neue Therapie; <sup>8</sup> n. s. - nicht signifikant;	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Nivolumab</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Der G-BA hat beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entsprach der Situation vor Zulassung von Nivolumab.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene mit einem Karzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und pathologischer Resterkrankung nach vorangegangener neoadjuvanter Radiochemotherapie; adjuvante Behandlung</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab als Monotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Beobachtendes Abwarten</li> </ul>
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie CheckMate 577 zum Vergleich von Nivolumab vs Placebo. Die Studie war international, deutsche Zentren waren beteiligt.</p> <p>70% der Patient*innen hatten ein Adeno-, 30% ein Plattenepithelkarzinom.</p> <p>Der erste Datenschnitt erfolgte am 3. Juli 2020, der finale Datenschnitt am 7. November 2024.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [4].</p>	<p>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.</p> <p>Studie CA209-577</p> <p>Die Studie CA209-577 ist eine parallele, doppel-blinde, 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“.</p> <p>Die Studie wurde vom Juli 2016 bis November 2024 in 170 Studienzentren in Europa, Nord- und Südamerika, Asien und Australien durchgeführt.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>anschließender Resektion abgeschlossen haben und es musste eine R0-Resektion mit pathologischer Resterkrankung (<math>\geq</math> ypT1 oder <math>\geq</math> ypN1) vorliegen.</p> <p>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.</p> <p>Die 794 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden, stratifiziert nach dem PD-L1-Status (<math>\geq</math> 1 % vs. <math>&lt;</math> 1 % oder unbestimmt / nicht auswertbar), dem pathologischen Lymph-knoten-Status (<math>\geq</math> ypN1 vs. ypN0) und der Histologie (Plattenepithel- vs. Adenokarzinom), 2:1 in den Nivolumab-Arm (N=532) und Placebo-Arm (N=262) randomisiert.</p> <p>Neben dem primären Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS) wurden Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignisse (UEs) erhoben.</p> <p>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.</p>
	<p><b>4. 3.                    Patienten-relevante Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1.                Gesamtüberlebenszeit</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Pat. mit Ösophaguskarzinom. Die Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Im finalen Datenschnitt zeigt sich ein nominaler Unterschied zugunsten des Nivolumab-Arms mit Verlängerung</p>	<p>Mortalität</p> <p>Das Gesamtüberleben war in der Studie CA209-577 als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod aus jeglicher Ursache definiert.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Hinsichtlich der vorliegenden Subgruppenanalysen werden für die vorliegende Bewertung auch die Subgruppenanalysen zu den Merkmalen</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>des medianen Überlebens und Erhöhung der Überlebensrate nach 5 Jahren. Die Unterschiede sind jedoch statistisch nicht signifikant.</p> <p>In der Subgruppenanalyse der Patienten mit Adenokarzinom (71% des Patientenkollektivs) zeigt sich mit einer Hazard Ratio von 0,92 (95% Konfidenzintervall 0,73-1,15) kein klinisch bedeutsamer Vorteil für die adjuvante Therapie mit Nivolumab. Zu beachten ist auch eine mögliche Abhängigkeit der Nivolumab-Wirksamkeit vom PD-L1 Expressionsstatus nach Combined Positive Score (CPS).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lokalisation der Erkrankung (Karzinome des Ösophagus; Karzinome des gastroösophagealen Übergangs),</li> <li>- pathologischer Tumorstatus (ypT0; ypT1/ypT2; ypT3/ypT4) und</li> <li>- Histologie (Adenokarzinom; Plattenepithelkarzinom)</li> </ul> <p>betrachtet, da es sich um klinisch relevante Merkmale handelt, zu denen auch die klinischen Experten in ihren Stellungnahmen ausgeführt haben.</p> <p>Dabei zeigen sich Effektmifikationen 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 Effektmifikation für das Merkmal „Histologie“ geht aus den Subgruppenanalysen jedoch nicht hervor.</p> <p>Für die vorliegende Bewertung werden die vorgenannten Effektmifikationen 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 Effektmifikationen in den entsprechenden Subgruppenanalysen für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben (DFS) nicht zeigen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Krankheitsfreies Überleben</b></p> <p>Das krankheitsfreie Überleben (DFS) war primärer Studienendpunkt. Nivolumab führte zu einer signifikanten Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens mit einem Median von 21,3 vs 10,8 Monaten und zu einer Erhöhung der krankheitsfreien Überlebensrate nach 5 Jahren von 36,4 vs 28,7% im Kontrollarm. Dieser Unterschied ist stabil.</p> <p>In der Subgruppe von Pat. mit Plattenepithelkarzinom wurde das mediane krankheitsfreie Überleben auf 29,7 vs 11,1 Monate verlängert (HR 0,635; p=0,0057).</p>	<p><i>Rezidive (Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben (DFS))</i></p> <p>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.</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung werden zu Rezidiven sowohl die Rezidivrate als auch die Auswertung als DFS betrachtet. Beide Auswertungen umfassen jeweils die folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lokalrezidiv</li> <li>- Regionäres Rezidiv</li> <li>- Fernmetastasen</li> <li>- Tod ohne Rezidiv</li> </ul> <p>Diese Operationalisierung wird als geeignet angesehen, um ein Scheitern der potenziellen Heilung durch den kurativen Therapieansatz abzubilden.</p> <p>In Bezug auf die Endpunkte Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.</p>
	<p><b>4. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Daten zur Lebensqualität und zu Parametern des Patient-Reported Outcome wurden mittels FACT-E ermittelt. Hierbei zeigten sich in den</p>	<p><i>Gesundheitszustand</i></p> <p>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.</p> <p>Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	verschiedenen Skalen werden in den Gesamtscores noch in den Subskalen signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.	<p>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.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p><i>FACT-E</i></p> <p>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.</p> <p>Für den Endpunkt FACT-E liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.</p>
	<p><b>4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p>Schwere Ereignisse im Grad <math>\geq 3</math> traten etwa gleich häufig im Nivolumab- und im Kontrollarm auf mit 41,4 vs 36,5%. Nebenwirkungen aller Schweregrade, die unter Nivolumab häufiger als im Kontroll-Arm und bei mehr als 5% der Patient*innen auftraten, waren Fatigue, Pruritus, Exanthem, Hypothyreose, Übelkeit, Hyperthyreose und Arthralgie. Das Sicherheitsprofil der</p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</i></p> <p>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.</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4)</i></p>



Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>adjuvanten Behandlung mit Nivolumab zeigte auch nach längerer Nachbeobachtung eine gute Verträglichkeit [5].</p> <p>Die Rate von Therapieabbrüchen war unter Nivolumab gegenüber Placebo höher mit 13,9 vs 6,2%.</p>	<p>Für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><i>Therapieabbruch wegen UE</i></p> <p>Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund eines UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab.</p> <p><i>Spezifische UE</i></p> <p>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.</p> <p>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.</p>
	<p><b>4. 4. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Der Bericht des IQWiG kommt zum Vorschlag ‚Zusatznutzen nicht belegt‘. Hier unterscheidet er sich von dem Vorschlag aus dem IQWiG-Bericht im ersten Verfahren mit ‚Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen‘. Es entsteht der Eindruck, dass der aktuelle Vorschlag dadurch begründet ist, dass Daten zu Pat. im ECOG PS 2 fehlen. Hierzu hat sich die Datenlage allerdings zwischen 2022 und 2025 nicht geändert. Medizinisch ist diese Argumentation nicht schlüssig. Die Chemoradiotherapie mit einer</p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Strahlentherapie-Dosierung von 41,4 bis 54 Gy in Kombination mit Chemotherapie unter Einsatz von Kombinationen aus Carboplatin / Paclitaxel, Cisplatin / Docetaxel oder Cisplatin / 5-FU ist sehr belastend, auch die anschließende Operation. Die Belastung ist nicht zuletzt in der sehr hohen Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im Placebo-Arm erkennbar. Entsprechend fokussiert dieses Therapiekonzept auf Pat. in gutem Allgemeinzustand.	
	<p><b>5.                   Klinische Bewertung des Nutzens</b></p> <p>Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Nivolumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die kurative Therapie eine Einteilung von A (hoch) bis C (niedrig) vor [6].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 für Nivolumab: A</p>	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>6.                   Klinische Bewertung des Nutzens</b></p> <p>Nivolumab wird nicht in Kombination mit anderen ‚neuen‘ Arzneimitteln eingesetzt.</p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>
	<p><b>7.                   Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Die Therapie des lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinoms in kurativer Intention hat sich in den letzten Jahren verändert, die Prognose wird kontinuierlich besser. Die jetzigen Therapiekonzepte entsprechen nicht mehr vollständig der Ausgangslage zu Beginn der Studie CheckMate 577 zur adjuvanten Therapie mit Nivolumab. In CheckMate 577 war der primäre Endpunkt mit einer signifikanten Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens erreicht worden. Nivolumab reduzierte insbesondere die Rate an Fernrezidiven. Zu diskutieren sind:</p> <p><u>Zielpopulation</u></p> <p>Beim Adenokarzinom des Ösophagus hat sich in den letzten Jahren auf der Grundlage der ESOPEC-Studie das Konzept der prä-/perioperativen Systemtherapie durchgesetzt [7], jetzt mit Einsatz der kombinierten Immunchemotherapie [3]. Damit haben die CheckMate 577 Ergebnisse für das Kollektiv der Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus keine</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>praktische Relevanz mehr und sind noch dazu in diesem Studien-Subkollektiv hinsichtlich des Gesamtüberleben negativ.</p> <p>Ebenfalls nicht eingeschlossen wurden Pat., bei denen die Chemoradiotherapie als definitive Therapie ohne anschließende Operation durchgeführt wurde. Das betrifft insbesondere Pat. mit Lokalisation des Karzinoms im oberen Drittel des Ösophagus.</p> <p><u>Biomarker</u></p> <p>Die Expression von PD-L1 hat einen Einfluss auf das Ansprechen auf Immuncheckpoint-Inhibitoren beim metastasierten Ösophaguskarzinom. Diese Beobachtung trifft auch auf die adjuvante Situation in CheckMate 577 zu.</p> <p><u>Endpunkte</u></p> <p>Der Endpunkt des krankheits- oder des ereignisfreien Überlebens ist geeignet, um den Einfluss des zu prüfenden Arzneimittels zu evaluieren. Nivolumab führt nicht zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, auch nicht in der Subgruppe der Pat. mit Plattenepithelkarzinom (HR 0,723; KI 0,508 – 1,028). Hier kann der häufigere Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Folgetherapie bei Pat. im Kontrollarm eine Rolle spielen (Seite 200 im Modul 4).</p>	

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Weitere Analysen</u></p> <p>In einer Real-World-Analyse zeigte sich erstmals ein signifikanter Überlebensvorteil für adjuvantes Nivolumab im Vergleich zu alleiniger Standardtherapie nach neoadjuvanter CRT und Resektion. Verglichen wurden die Daten von 333 Nivolumab-Pat. aus dem Niederländischen Krebsregister im Zeitraum 2020 – 2023 mit 486 historischen Kontrollen [8]. Bei diesen Pat. mit nicht-metastasiertem Ösophagus- oder gastroösophagealem Übergangskarzinom (GEJ), Resterkrankung nach neoadjuvanter Radiochemotherapie (nCRT) und Resektion führte die Therapie mit Nivolumab zu einer 2-Jahres-Überlebensrate von 66,8% vs 58,8% (HR 0,75; p=0,024). Diese erste Real-World-Analyse zeigt, dass die adjuvante Therapie mit Nivolumab auch außerhalb klinischer Studien mit einem signifikanten Gesamtüberlebensvorteil assoziiert ist. Einschränkend sind begrenzte Nachbeobachtungszeit und Zahl der Ereignisse, so dass die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren und durch längere Follow-up-Analysen in den kommenden Jahren zu bestätigen sind.</p> <p>Nivolumab bleibt ein klinisch relevanter Standard in der adjuvanten Therapie von Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus mit Resterkrankung nach präoperativer Radiochemotherapie.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Dezember 2023. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-023OL.html>
2. Lorenzen S et al.: Ösophaguskarzinom, Onkopedia, September 2024. [Ösophaguskarzinom — Onkopedia](#)
3. Janjigian YY, Al-Batran SE, Wainberg ZA et al.: Perioperative Durvalumab in Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer. N Engl J Med 393:217–230, 2025. DOI: [10.1056/NEJMoa2503701](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2503701)
4. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al.: Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer. N Engl J Med 384:1191-1203, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2032125](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032125)
5. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al.: Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer (EC/GEJC) following neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT): First results of overall survival (OS) from CheckMate 577.. ASCO 2025, LBA81. [https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2025.43.16\\_suppl.4000](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.4000)
6. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)
7. Hoepfner J, Brunner TB, Schmoor C et al.: Perioperative Chemotherapy or Preoperative Chemoradiotherapy in Esophageal Cancer. Prospective randomized multicenter phase III trial comparing perioperative chemotherapy (FLOT protocol) to neoadjuvant chemoradiation (CROSS protocol) in patients with adenocarcinoma of the esophagus (ESOPEC trial). N Engl J Med 392:323-335, 2025. DOI: [10.1056/NEJMoa2409408](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2409408)
8. Verhoeven RHA, Kuyper SC, Slingerland M et al.: Adjuvant nivolumab after chemoradiotherapy and resection for patients with esophageal cancer: A real-world matched comparison of overall survival. Int J Cancer Sep 23, 2025. DOI: [10.1002/ijc.70168](https://doi.org/10.1002/ijc.70168)

## **D. Anlagen**

### **1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# **Mündliche Anhörung**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Nivolumab (D-1212)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 10. November 2025  
von 13:15 Uhr bis 13:43 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Land

Frau Streicher

Herr Gilg

Frau Treffler

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Lordick

Herr Prof. Dr. Möhler

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Seiler

Frau Dr. Abromeit

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Sendelbeck

Frau Dr. Wißbrock

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch



Beginn der Anhörung: 13:15 Uhr

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, und ich begrüße Sie zu dieser Anhörung. Mein Name ist Jörg Niemann. Ich bin stellvertretendes, unparteiisches Mitglied im Gemeinsamen Bundesausschuss und stellvertretender Vorsitzender des Unterausschusses Arzneimittel. Ich vertrete heute Herrn Professor Hecken.

Unsere heutige Anhörung bezieht sich auf die Nutzenbewertung des Wirkstoffes Nivolumab, hier in einer Neubewertung nach Fristablauf. Der Wirkstoff wird angewendet als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung der Karzinome des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie.

Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers sowie die Dossierbewertung des IQWiG vom 25. September 2025. Zur heutigen Anhörung sind schriftliche Stellungnahmen eingegangen von Bristol-Myers Squibb, dem pharmazeutischen Unternehmer, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie gemeinsam mit der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, außerdem von weiteren pharmazeutischen Unternehmern, namentlich von AstraZeneca und MSD Sharp & Dohme sowie dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wie Sie wissen, wird von unserer Anhörung ein Wortprotokoll geführt. Dazu wird zu Beginn erfasst, wer an der Anhörung teilnimmt. Ich werde das jeweils aufrufen und bitte Sie zu bestätigen, dass Sie anwesend sind. Für den pharmazeutischen Unternehmer Bristol-Myers Squibb müssten anwesend sein Frau Land, Frau Streicher, Herr Gilg und Frau Treffler, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Lordick, Herr Professor Dr. Möhler und Herr Professor Dr. Wörmann, für MSD Sharp & Dohme Frau Seiler und Frau Dr. Abromeit, für AstraZeneca Frau Sendelbeck und Frau Dr. Wißbrock – sie ist noch nicht anwesend – sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

ZU Beginn gebe ich zunächst dem pU die Möglichkeit, in das Thema einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU?

**Frau Land (BMS):** Das übernehme ich.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Dann erteile ich Ihnen das Wort. Bitte schön.

**Frau Land (BMS):** Danke schön. – Sehr geehrter Herr Niemann! Sehr geehrtes Gremium! Sehr geehrte Anwesende! Vielen Dank für die Möglichkeit, auf die aus unserer Sicht wichtigsten Aspekte zur erneuten Nutzenbewertung von Nivolumab einzugehen. Bevor wir beginnen, möchte ich kurz das Team vorstellen: Die Dossiererstellung wurde von Mara Treffler geleitet, unterstützt von Sarah Streicher aus der Biostatistik und Florian Gilg aus der medizinischen Abteilung. Mein Name ist Lena Land, und ich leite bei Bristol-Myers Squibb den Bereich Market Access Onkologie.

Im Folgenden geht es um Nivolumab zur adjuvanten Behandlung von Karzinomen des Ösophagus und gastroösophagealen Übergangs mit pathologischer Resterkrankung nach neoadjuvanter Chemoradiotherapie. Die Patientinnen und Patienten haben eine besonders schlechte Prognose. Rund ein Drittel erleidet ein Rezidiv, das meist zum Scheitern der kurativen Therapie und zur palliativen Behandlung führt. Das Ziel der adjuvanten Therapie ist es daher, Rezidive zu verhindern und Heilungschancen zu sichern, ohne die Lebensqualität zu beeinträchtigen.

Seit 2021 ist Nivolumab im genannten Anwendungsgebiet zugelassen und bleibt bislang die einzige wirksame und gut verträgliche adjuvante Therapieoption. Für die erneute Nutzenbewertung liegen nun die finalen Daten der Zulassungsstudie CheckMate577 vor. Diese bestätigen das Ergebnis der Erstbewertung. In der Gesamtschau der Studienergebnisse und unter Berücksichtigung der vorliegenden Therapiesituation der adjuvanten Behandlung ist ein Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten abzuleiten. Dies begründet sich darin, dass die Behandlung von Nivolumab das primäre Therapieziel, die Vermeidung und Verzögerung von Rezidiven, erfüllt.

Es zeigt sich konsistent über alle Datenschnitte hinweg ein statistisch signifikanter Vorteil im Endpunkt Rezidive. Das Risiko für ein Rezidiv oder Tod wird um 24 Prozent gesenkt und das mediane rezidivfreie Überleben nahezu verdoppelt. Auch die nun vorliegenden Ergebnisse zum Gesamtüberleben stützen diesen Vorteil. Zwar wurde die statistische Signifikanz im Gesamtüberleben sehr knapp verfehlt – die obere Grenze des Konfidenzintervalls liegt bei 1,034 –, trotzdem ist die erzielte Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um über 16 Monate als eine klinisch bedeutsame und für die Patientinnen und Patienten relevante Verbesserung einzuordnen und auch unter Berücksichtigung des Einflusses von Folgetherapien zu bewerten.

Des Weiteren sehen wir, dass sich die unter Nivolumab beobachteten unerwünschten Ereignisse nicht negativ auf den Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirken. Die aktualisierten Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen sind konsistent zu den Ergebnissen, die wir im Erstverfahren gesehen haben. Das Sicherheitsprofil von Nivolumab ist gut charakterisiert, und auch im vorliegenden Anwendungsgebiet konnten wir keine neuen Sicherheitssignale identifizieren. Wir sehen weder bei schweren noch bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen einen Unterschied zwischen der Behandlung mit Nivolumab und der Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.

In unserer Studie brachen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie statistisch signifikant mehr Patientinnen und Patienten die Behandlung mit Nivolumab ab, die verschiedenen zum Therapieabbruch führenden unerwünschten Ereignisse wurden jedoch jeweils nur bei einem geringen Anteil beobachtet, und es konnten keine spezifischen Abbruchgründe identifiziert werden.

Zusammenfassend möchten wir festhalten: Die beobachteten Effekte von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten sind im Kontext des kurativen Therapieanspruchs abzuwägen. Das Risiko des Wiederauftretens der Erkrankung wird statistisch signifikant und in einem relevanten Ausmaß gesenkt. Dabei ist das Sicherheitsprofil von Nivolumab gut charakterisiert und in der klinischen Praxis beherrschbar. Insbesondere wirken sich die unerwünschten Ereignisse nicht negativ auf den Gesundheitszustand und die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten aus und stellen somit den Zusatznutzen von Nivolumab hinsichtlich der Vermeidung oder Verzögerung von Rezidiven, dem primären Therapieziel im Anwendungsgebiet, nicht infrage. In der Gesamtschau überwiegen die Vorteile der Behandlung mit Nivolumab, weshalb sich ein beträchtlicher Zusatznutzen ableiten lässt. – Wir freuen uns darauf, diese und weitere Aspekte jetzt mit Ihnen zu diskutieren. Vielen Dank.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Land. – Ich darf mit der ersten Frage an die Kliniker beginnen. In Ihrer Stellungnahme führen Sie aus, dass die Ergebnisse der vorliegenden Studie CheckMate577 für das Kollektiv der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus keine praktische Relevanz mehr haben, da sich die Therapie inzwischen verändert hat. Könnten Sie das bitte noch einmal genauer einordnen? – Herr Professor Dr. Lordick, bitte.

**Herr Prof. Dr. Lordick (DGHO):** Als die CheckMate-Studie designt wurde – in diese Studie gehen zwei unterschiedliche Kollektive mit Speiseröhrenkrebs ein –, war europaweit und auch in Deutschland die Bestrahlung und Chemotherapie vor der Operation ein empfohlener

Standard. Das hat sich ein ganzes Stück weit geändert, weil wir zwischenzeitlich – das wurde Anfang dieses Jahres publiziert – sehr robuste Daten aus Deutschland haben, dass diese Form der Strahlenchemotherapie nicht der empfohlene Standard ist, sondern dass wir eher eine Chemotherapie um die Operation herum bevorzugen. Deshalb dürfte in den allermeisten Zentren das Verfahren der Radiochemotherapie vor der Operation nicht mehr zur Anwendung kommen. Das ist der Grund, warum dieser Satz darin steht.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Professor Möhler, bitte.

**Herr Prof. Dr. Möhler (DGHO):** Prinzipiell kann ich Florian Lordick recht geben. Wir haben diese Stellungnahme gemeinsam formuliert. Insbesondere werden wir wahrscheinlich Anfang nächstes Jahr für die neoadjuvante Therapie mit FLOT plus Immuntherapie Durvalumab eine Zulassung bekommen. Das haben wir gemeinsam im „The New England Journal of Medicine“ publiziert. Dennoch glaube ich, dass die Studie mit Nivolumab adjuvant insbesondere für Patienten eine Rolle spielt, die keine pathologisch komplette Regression haben, insbesondere nach dem CROSS-Protokoll. Auch wenn FLOT mit in Deutschland entwickelt wurde und mit Durvalumab noch ein größerer Überlebensvorteil gesehen wird, werden wir gelegentlich immer wieder Patienten sehen, insbesondere mit Plattenepithelkarzinomen, aber auch Adenokarzinomen, die möglicherweise die Chemotherapie FLOT nicht so gut bekommen können oder durch eine fortgeschrittene lokale Situation immer noch eine Bestrahlung neoadjuvant bekommen. Insofern ist sicher in Einzelfällen das Nivolumab adjuvant weiterhin ein wichtiger Standard, insbesondere, weil es im krankheitsfreien Überleben einen deutlichen Vorteil gebracht hat.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke, Herr Professor Möhler. – Herr Professor Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann das nur in Fortsetzung dessen ergänzen, was wir heute Vormittag diskutiert haben. Wir unterscheiden zwei verschiedene Ebenen der Bewertung. Das eine ist die klinische Bewertung, und in der ESMO MCBS-Skala bekommt Nivolumab hier ein A, also die höchstmögliche Bewertung, was den kurativen Ansatz angeht. Aber da wurde nicht mit dem jetzigen Standard verglichen, sondern mit dem Vergleichsarm der Studie. Das ist der klinische Benefit, den man herausholen kann – das ergänzt das, was Herr Lordick und Herr Möhler gesagt haben – für die Gruppe, die jetzt für diese Therapie infrage kommt. Wenn das so ist, dann ist adjuvant der Standard mit der höchstmöglichen Evidenz und der Bewertung, aber nur für die.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke, Herr Professor Wörmann. – Herr Sievers vom GKV Spitzenverband, bitte.

**Herr Sievers:** Ich habe eine Frage an die klinischen Experten. Es geht um die Patienten mit einem Tumor im gastroösophagealen Übergang. Wenn man sich die Daten anschaut, beispielsweise zum Gesamtüberleben, zeigt sich eine Interaktion mit einem statistisch signifikanten Effekt bei den Ösophagus-Karzinomen, aber kein statistisch signifikanter und numerisch sogar Nachteil bei den gastroösophagealen Übergangstumoren. Wird Nivolumab da noch eingesetzt? Hat es da aus Ihrer Sicht noch einen Stellenwert? Sie weisen in der Stellungnahme darauf hin, dass ein abweichendes Ansprechen vorliegt. Wie ist der Stellenwert dieser Therapie oder der in Rede stehenden Therapie?

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Dr. Lordick, bitte.

**Herr Prof. Dr. Lordick (DGHO):** Das ist genau der Punkt, der uns auch befasst. Was ist die Bedeutung dieser Subgruppenanalyse? In der Primärpublikation war schon zu sehen, dass möglicherweise Patienten mit Tumoren am gastroösophagealen Übergang weniger profitieren als die mit Ösophagus-Karzinom. Das interagiert ganz klar wieder mit der Histologie. Die Tumoren am gastroösophagealen Übergang sind fast alle Adenokarzinome. Die Tumoren, die weiter im Ösophagus liegen, sind viel häufiger Plattenepithelkarzinome. Insofern hat das wahrscheinlich damit zu tun, dass die Plattenepithelkarzinome den höheren

Benefit haben. Wenn Sie fragen, was das aus rein klinischer Perspektive bedeutet, sage ich, für unser Zentrum, für viele Zentren in Deutschland bedeutet das nicht mehr so viel, weil wir für die Karzinome des gastroösophagealen Übergangs ohnehin im Regelfall keine Radiochemotherapie mehr durchführen, sondern die perioperative Chemotherapie und dadurch nicht mehr in die Versuchung kommen, nachgeschaltet noch Nivolumab einzusetzen.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Lordick. – Herr Professor Möhler, bitte.

**Herr Prof. Dr. Möhler (DGHO):** Prinzipiell kann ich Florian Lordick recht geben. Tatsächlich ist es so, dass wir gerade bei den Übergangstumoren nicht immer genau wissen, wo der Tumor sitzt und daher direkt mit einer Chemotherapie, mit dem FLOT-Protokoll, schnell starten können; denn für die Planung der neoadjuvanten Bestrahlung brauchen wir längere Zeit. Das sind häufig Patienten, die zum Beispiel nicht schlucken können, eine PEG, eine Ernährungssonde oder eine Bougierung haben.

Auf der anderen Seite muss man, wenn man beide Studien vergleicht, die FLOT-Studie in Deutschland und die CROSS-Studie mit adjuvant Nivolumab, klar sehen, dass wir in der 577-BMS-Studie nur Patienten eingebracht haben, die ein hohes Risiko und eine schlechtere Prognose haben, insbesondere weil sie keine pathologisch komplette Regression haben. Wir haben leider keine Ergebnisse, was passieren würde, wenn wir mit dem FLOT-Protokoll Patienten beobachtet hätten, die eine schlechtere Prognose und keine pathologisch komplette Regression haben, wie sehr sie von einer adjuvanten Therapie profitiert hätten. Insofern ist die Diskussion um den direkten Vergleich FLOT mit CROSS und adjuvant Nivolumab nicht immer wissenschaftlich sinnvoll, da es zwei unterschiedliche Populationen sind.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke, Herr Professor Möhler. – Herr Sievers, ist die Frage damit beantwortet?

**Herr Sievers:** Die Frage ist beantwortet. Ich habe aber eine anschließende Frage zu einer weiteren Äußerung aus der Stellungnahme, wenn das okay ist.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Ja, gern.

**Herr Sievers:** Die Frage geht auch an die klinischen Experten. In der Stellungnahme weisen Sie auf die Relevanz der PD-L1-Expression für das Ansprechen hin. Vielleicht können Sie das noch einmal detaillierter ausführen. Uns war beim ersten Blick auf die Daten nicht ersichtlich, worauf Sie hinaus wollen und auf welchen Daten diese Schilderung beruht.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Dr. Lordick, bitte.

**Herr Prof. Dr. Lordick (DGHO):** Ich weiß nicht genau, welche Unterlagen Sie vor sich liegen haben, aber ich verweise auf das, was auf dem ASCO-Meeting gezeigt wurde. Da wurden Subgruppenanalysen gezeigt. Eine sicherlich interessante Subgruppenanalyse bezieht sich auf die PD-L1-Expression, gemessen mit dem Combined Positive Score. Das ist insofern interessant, weil primär in dem Studiendesign nicht vorgesehen war, dass danach ausgewertet wird, sondern es sollte nach einem anderen Score ausgewertet werden, der sich mittlerweile – es ist viele Jahre her, dass die Studie designt wurde – für diese Erkrankung als weniger aussagekräftig erwiesen hat.

Insofern ist es nachvollziehbar, dass nach dem CPS-Score ausgewertet wurde. Es ist interessant, dass nur ein sehr kleiner Anteil der Patienten eine komplett negative Färbung für das PD-L1 hatte. Bei dieser Gruppe, die sehr klein ist – weil es so eine kleine Gruppe ist, sind alle Analysen auf der Basis relativ wenig robust –, sieht es so aus, dass die nicht von dem Nivolumab profitiert. Kurvenpaare gehen sogar zu Ungunsten von Nivolumab auseinander. Der Benefit von Nivolumab bezieht sich umgekehrt und positiv gesprochen auf die PD-L1-positiv getestete Population. Insofern würde ich, wenn Sie mich fragen, was man als Kliniker daraus macht, sagen, wir wären uns sicherer, dass bei einer positiven PD-L1-Expression das

Nivolumab einen Stellenwert hat und den Patienten nützen kann. Wir wären tatsächlich verunsichert, ob es bei negativer PD-L1-Expression die richtige Therapie ist.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Lordick. – Herr Professor Möhler, bitte.

**Herr Prof. Dr. Möhler (DGHO):** Ähnliche Ergebnisse zeigen sich zu dem CPS-Score in der neoadjuvanten Situation. Das Spannende ist in Zukunft, wenn wir FLOT mit Durvalumab bekommen, den wir hier entsprechend behandeln, CPS-positive oder nicht. Wir wissen, in der palliativen Situation ist eine klare Abhängigkeit von der Immuntherapie von der PD-L1-Expression gerade beim Magenkarzinom, bei den Adenokarzinomen. Wir haben erste Daten aus der CheckMate577-Studie, dass die Bestrahlung PD-L1 induziert. Wir haben hier noch keine Daten zu der Chemotherapie mit FLOT zum Beispiel. Aber wir vermuten, dass eine Bestrahlung oder Chemotherapie mit einer Induktion von PD-L1 die Patienten empfindlicher für Nivolumab macht. Wir haben mit ersten Daten aus der 577-Studie zeigen können, dass hier diese Patienten im Überlebensvorteil besser profitieren.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke, Herr Professor Möhler. – Herr Sievers, ist die Frage damit beantwortet?

**Herr Sievers:** Ja. Ich habe einen Punkt an den pharmazeutischen Unternehmer, der sich dem anschließt. Sind diese Auswertungen, von denen gerade die Rede war, im Dossier eingereicht worden? Die müssten Ihnen vorliegen, oder?

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Wer möchte das beantworten? – Frau Streicher, bitte.

**Frau Streicher (BMS):** Es ist so, dass diese Analyse nach PD-L1-Status gemäß diesem CPS eine explorative Analyse war, die nachträglich durchgeführt wurde. Insofern war das keine präspezifizierte Analyse, die wir gemäß Modulvorlagen im Dossier mit eingereicht haben. Deshalb ist es so, dass Sie diese nicht im Dossier finden werden.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke. – Herr Sievers, gibt es dazu noch eine Nachrede? – Das ist nicht der Fall. Gibt es weitere Fragen? – Herr Broicher von der KBV, bitte.

**Herr Broicher:** Ich habe eine Frage bezüglich Subgruppenanalysen. Wir haben im Dossier eine signifikante Interaktion bezüglich des Merkmals Geschlecht bei dem Gesundheitszustand, gemessen anhand des EQ-5D VAS. Die Frage an die Kliniker ist: Wie ordnen Sie dieses Ergebnis ein? Gibt es solche Interaktionen bezüglich des Geschlechts häufiger im Anwendungsgebiet?

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke. – Herr Professor Möhler, bitte.

**Herr Prof. Dr. Möhler (DGHO):** Ich habe das nicht ganz verstanden. Die Frage bezieht sich auf männlich-weiblich und die Auswirkungen. Wir haben in den Studien vor allem Männer, weil die oft häufiger an Studien teilnehmen, aber auch in der Praxis haben wir mehr Männer als Frauen. Die Frage ist, wie sehr eine Subgruppenanalyse für Frauen zutrifft. Sie sehen heutzutage viele Studien auf dem ESMO- oder den anderen Kongressen, in denen Frauen nicht so eindeutig profitieren. Hier ist abzuleiten, dass wir mehr Studien bräuchten, die vor allem bei Frauen durchgeführt werden. Aber ich würde sagen, das ist wahrscheinlich durch die geringere Anzahl der Frauen in den Studien bedingt. Wir sollten nicht sagen, dass die Frauen weniger profitieren, um ihnen eine Chance auf Therapie vorzuenthalten.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke, Herr Professor Möhler. – Herr Professor Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Kurz zum selben Punkt: Ich glaube, die größte Studie mit der Frage, ob die Immuntherapie bei Frauen eine andere Wirksamkeit als bei Männern hat, ist, glaube ich, von der FDA durchgeführt worden. Nach meinem letzten Wissensstand ist das bisher nicht signifikant. Das würde in die Richtung gehen, die Herr Möhler andeutet. Wir sind hochsensitiv bei dem Bereich. Was die Entität Ösophagus angeht, haben wir bisher keine Interaktion gesehen, was Frauen und Männer angeht. Aber auch übergeordnet halten wir die

Daten zum jetzigen Zeitpunkt für nicht ausreichend, um so eine Interaktion festzuschreiben. Das wäre höchst versorgungsrelevant. Insofern haben wir seit Jahren sehr darauf geachtet. Aber das ist mein letzter Wissensstand.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Lordick, bitte.

**Herr Prof. Dr. Lordick (DGHO):** Wenn ich mir die Daten ansehe, wie sie präsentiert wurden, dann würde es in dieser Studie sogar so aussehen, dass möglicherweise Frauen eher besser von der nachgeschalteten Nivolumab-Therapie profitieren als Männer. Aber auch hier muss man sich anschauen, was Kollege Möhler gesagt hat, es gibt hier eine sehr starke Ungleichverteilung. Es waren deutlich mehr Männer in die Studie eingeschlossen, in der letzten Analyse 671 Männer im Vergleich zu 123 Frauen. Das ist etwas, was an der Epidemiologie der Erkrankung liegt, die deutlich häufiger Männer betrifft als Frauen. Insofern sind auch hier wieder die Subgruppenanalysen und ihre Ergebnisse mit großer Vorsicht zu genießen, weil sie sich auf eine kleine Subgruppe beziehen.

Wir haben manchmal, das wurde von Professor Wörmann und Professor Möhler angesprochen, die umgekehrte Erscheinung, dass es so aussieht, dass vielleicht Frauen weniger profitieren. Nichts ist im Moment robust genug, um eine der beiden Geschlechtergruppen von einer solchen Therapie auszuschließen. Das Gleiche würde ich mit Bezug auf die Studie sagen, was den ECOG Performance-Status betrifft, wobei ich sagen muss, in der Analyse, die ich sehe – die zuletzt präsentierten Daten hinsichtlich der Subgruppe Overall Survival –, war zwischen dem ECOG Performance-Status 0 und dem ECOG Performance-Status 1 kaum ein Unterschied im Benefit zu sehen.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke, Herr Professor Lordick. – Herr Broicher, Sie haben sich noch einmal gemeldet.

**Herr Broicher:** Das ist inzwischen beantwortet. Danke.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke. – Gibt es weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall. Damit sind wir, was das angeht, durch. Ich gebe dem pharmazeutischen Unternehmer noch einmal Gelegenheit, aus seiner Sicht die Diskussion zusammenzufassen. Frau Land, bitte.

**Frau Land (BMS):** Vielen Dank, Herr Niemann. – Vielen Dank für die intensive Diskussion und den guten Austausch. Gerne fasse ich die wichtigsten Punkte kurz zusammen: Die Vortherapien wurden diskutiert. Hier möchte ich darauf hinweisen, dass die Wahl zwischen einer neoadjuvanten Chemoradiotherapie und einer perioperativen Chemotherapie vor Nivolumab erfolgt und daher nicht Teil dieser Nutzenbewertung ist. Es wurde gesagt, dass Nivolumab das adjuvante Therapieziel erfüllt, das Rückfallrisiko zu reduzieren und Heilungschancen zu erhalten und das möglichst ohne Einschränkung der Lebensqualität.

Der finale Datenschnitt bestätigt die Ergebnisse der Erstbewertung. Die Behandlung mit Nivolumab im adjuvanten Setting führt zu einem statistisch signifikanten Vorteil beim rezidivfreien Überleben und senkt das Risiko für ein Wiederauftreten der Erkrankung im Vergleich zu zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten deutlich. Gleichzeitig treten keine neuen Sicherheitssignale auf, und die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten bleibt erhalten. Auch wenn die statistische Signifikanz beim Gesamtüberleben sehr knapp verfehlt wurde, wobei der Einfluss von Folgetherapien berücksichtigt werden sollte, ist eine mediane Verlängerung des Gesamtüberlebens von über 16 Monaten bedeutsam.

Insgesamt zeigt sich, dass die Behandlung mit Nivolumab klare Vorteile bietet, die unter Berücksichtigung des adjuvanten Therapiekontextes wie auch im Erstverfahren nicht durch einen Nachteil in den Sicherheitspunkten infrage gestellt werden. Daher sehen wir im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten einen beträchtlichen Zusatznutzen für Nivolumab als belegt. – Vielen Dank.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Ich danke Ihnen. Damit sind wir am Ende der Anhörung angekommen. Ich bedanke mich bei allen Diskutanten für ihre Beiträge, insbesondere bei unseren klinischen Experten für ihre entsprechende fachliche Expertise. Dafür herzlichen Dank. Mir bleibt, Ihnen für den Rest des Tages und der Woche alles Gute zu wünschen. Auf Wiedersehen.

Schluss der Anhörung: 13:43 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen  
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2025-B-081 Nivolumab**

Stand: Mai 2025

## **I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA**

### **Nivolumab**

**[adjuvante Behandlung der Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie]**

#### **Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO**

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: <ul style="list-style-type: none"><li>- Trastuzumab deruxtecan: Beschluss vom 20. Juli 2023</li><li>- Pembrolizumab: Beschluss vom 19. Januar 2023</li><li>- Nivolumab: Beschlüsse vom 1. Juli 2021 und 17. Februar 2022</li><li>- Trifluridin-Tipiracil: Beschluss vom 02. April 2020</li><li>- Ramucirumab: Beschluss vom 20. Oktober 2016</li><li>- Tegafur / Gimeracil / Oteracil: Beschluss vom 20. Dezember 2012</li></ul>
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab L01XC17 Opdivo	<b>Anwendungsgebiet laut Zulassung vom 28. Juli 2021:</b> 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.
<i>Die Zulassungen der derzeit verfügbaren Arzneimittel zur Behandlung des Magen-/Ösophaguskarzinoms beziehen sich auf die fortgeschrittene Therapiesituation. Für das Anwendungsgebiet von Nivolumab zur adjuvanten Behandlung sind neben Nivolumab keine weiteren zugelassenen Arzneimittel vorhanden.</i>	
Capecitabin L01BC06 Capecitabin medac	<ul style="list-style-type: none"> <li>in Kombination mit einem platin-haltigen Anwendungsschema als First-line-Therapie des <b>fortgeschrittenen Magenkarzinoms</b></li> </ul>
Carmustin L01AD01 Carmubris	<ul style="list-style-type: none"> <li>Maligne Tumoren im Gastrointestinalbereich: nur bei <b>fortgeschrittener</b> Erkrankung, wenn andere das Zellwachstum hemmende Mittel versagt haben.</li> </ul>
Mitomycin L01DC03 Mitomycin medac	<u>Intravenöse Anwendung</u> Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> <li><b>fortgeschrittenes Magenkarzinom</b></li> <li><b>fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom</b></li> </ul>
Cisplatin L01XA01 Cisplatin-Lösung Ribosepharm	Cisplatin ist als Monosubstanz bzw. in Kombination mit anderen Zytostatika bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> <li>zur Kombinationschemotherapie (auch in Verbindung mit Radiochemotherapie) bei <b>fortgeschrittenen</b> Ösophaguskarzinomen.</li> </ul>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Doxorubicin L01DB01 Ribodoxo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>fortgeschrittenes Magenkarzinom</b></li> </ul>
Epirubicin L01DB03 Farmorubicin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>fortgeschrittenes Magenkarzinom</b></li> </ul>
5-Fluorouracil L01BC02 Ribofluor	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>fortgeschrittenes Magenkarzinom</b></li> <li>• <b>fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom</b></li> </ul>
Folinsäure V03AF03 Leucovorin	<p>Calciumfolinat ist indiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• in Kombination mit 5-Fluorouracil in der zytotoxischen Therapie.</li> </ul>
Nivolumab L01XC17 Opdivo	<p><u>Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (oesophageal squamous cell carcinoma, OSCC)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des <b>nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten</b> Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidin-und platinbasierter Kombinationschemotherapie indiziert.</li> </ul>
Pembrolizumab L01FF02 Keytruda	<p><u>Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)</u></p> <p><i>Nicht-kolorektale Karzinome</i></p> <p>KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung der folgenden Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR bei Erwachsenen angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• [...]</li> <li>• nicht resezierbares oder metastasierendes <b>Magen-,</b> Dünndarm- oder biliäres Karzinom mit einem <b>Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie</b></li> </ul> <p><u>Ösophaguskarzinom</u></p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p>KEYTRUDA ist in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des <b>lokal fortgeschrittenen</b> nicht resezierbaren oder metastasierenden <b>Ösophaguskarzinoms</b> bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS <math>\geq 10</math>) angezeigt.</p> <p><u>Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (gastro-oesophageal junction, GEJ)</u></p> <p>KEYTRUDA ist in Kombination mit Trastuzumab sowie einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des <b>lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs</b> bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS <math>\geq 1</math>) angezeigt.</p> <p>KEYTRUDA ist in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des <b>lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs</b> bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS <math>\geq 1</math>) angezeigt.</p>
Ramucirumab L01XC21 Cyramza	<p><u>Magenkarzinom</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cyramza ist in Kombination mit Paclitaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem <b>fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens</b> oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie.</li> <li>• Cyramza ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem <b>fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens</b> oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- oder Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind.</li> </ul>
Tegafur/Gimeraci/ Oteracil L01BC53 Teysono	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Teysono ist für die Behandlung von <b>fortgeschrittenem Magenkrebs</b> bei Erwachsenen indiziert bei Gabe in Kombination mit Cisplatin.</li> </ul>
Tislelizumab L01FF09 Tevimbra	<p><u>Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (Oesophageal squamous cell carcinoma, OSCC)</u></p> <p>Tevimbra als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung des nicht resezierbaren, <b>lokal fortgeschrittenen</b> oder metastasierten OSCC nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten.</p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Trastuzumab deruxtecan L01FD04 Enhertu	<u>Magenkrebs</u> Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit <b>fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs</b> (GEJ), die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben.
Trifluridin-Tipiracil L01BC59 Lonsurf	<u>Magenkarzinom</u> Lonsurf wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem <b>Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs</b> , die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen <b>für die fortgeschrittene Erkrankung</b> behandelt worden sind.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**Vorgang: 2025-B-081 (Beratung nach § 35a SGB V)**

**Nivolumab**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 22. April 2025

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	5
2 Systematische Recherche .....	5
3 Ergebnisse .....	6
3.1 Cochrane Reviews .....	6
3.2 Systematische Reviews .....	7
3.3 Leitlinien .....	8
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	28
Referenzen .....	31



## Abkürzungsverzeichnis

5-FU	fluorouracil
AC	adjuvant chemotherapy
AGC	advanced gastric cancer
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CF	cisplatin with fluorouracil
CR	complete response
CRT	chemoradiation therapy
CT	chemotherapy
DCR	disease control rate
DFS	Disease Free Survival
ECF/ECX	epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine
EGC	Esophago-gastric cancer
EGJA	esophageal-gastric junction adenocarcinoma
FLOT	5-FU, leucovorine, oxaliplatin and docetaxel
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	Gastric cancer
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IMRT	Intensity Modulated Radiation Therapy
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NACT	neoadjuvant chemotherapy
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	network meta-analysis
OR	Odds Ratio
ORR	overall response ratio
OS	overall survival
PC	perioperative chemotherapy
pCR	pathological complete response
PD	progressive disease
PELF	cisplatin, epirubicin/epidoxorubicin, leucovorin, and fluorouracil
PFS	Progression Free Survival

PR	partial response
RCTs	randomized controlled trials
RR	Relatives Risiko
RT/CF	radiotherapy combined with CF
RT/PC	radiotherapy, paclitaxel, and carboplatin
SA	Surgery Alone
SCC	squamous cell carcinoma
SD	stable disease
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SR	survival rate
TNM	tumor-node-metastasis
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Zur adjuvanten Behandlung der Karzinome des Ösophagus oder des gastro-ösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie.

*Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.*

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Karzinome des Ösophagus oder des gastro-ösophagealen Übergangs* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 27.03.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 2477 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet.

Basierend darauf, wurden insgesamt sechs Referenzen eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Cochrane Reviews**

Es konnten keine CR im vorliegenden AWG eingeschlossen werden.

### **3.2 Systematische Reviews**

Es konnten keine SR im vorliegenden AWG eingeschlossen werden.

### 3.3 Leitlinien

---

#### Information zur dt. S3 Leitlinie

Für die dt. S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs“ liegt eine Konsultationsfassung in der Version 3 vor.

03.02.2025: Konsultationsphase beendet, Finalfassung der Leitlinie in Erstellung.

---

#### Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2023 [3,4].

S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus (Version 4)

#### Zielsetzung

In der Leitlinie "Ösophagzskarzinom" wird das gesamte Spektrum der Prävention, Diagnostik und Therapie des Ösophaguskarzinoms behandelt.

#### Methodik

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – **trifft zu**;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – **trifft zu**;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – **trifft zu**;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – **trifft zu**;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – **trifft zu**;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – **trifft zu**

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Suchzeitraum: bis 04.03.2022

##### LoE

- Evidenzklassifizierung des Oxford Centre for Evidence-based Medicine 2009

##### GoR

Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinienautoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor.

*Tabelle 1: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke*

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75-95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50-75 % der Stimmberechtigten
Dissens	< 50 % der Stimmberechtigten

Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden, die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

*Tabelle 2: Schema der Empfehlungsgraduierung*

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
-----------------	--------------	----------------

A	Starke Empfehlung	soll / soll nicht
B	Empfehlung	sollte / sollte nicht
O	Empfehlung offen	kann / kann verzichtet werden

## Empfehlungen

### 8.4.2 Präoperative Radiochemotherapie und perioperative Chemotherapie

8.24	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Bei lokalisierten Adenokarzinomen des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs der Kategorie cT2 kann eine präoperative Chemotherapie durchgeführt und postoperativ fortgesetzt werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	<a href="#">[439]</a> , <a href="#">[440]</a> , <a href="#">[441]</a> , <a href="#">[442]</a> , <a href="#">[443]</a> , <a href="#">[444]</a> , <a href="#">[445]</a> , <a href="#">[446]</a>	
	Konsens	

#### Hintergrund

Hierbei handelt es sich um eine Leitlinienadaptation [445]. In den vorliegenden randomisierten Studien zur prä- oder perioperativen Chemotherapie bei Ösophaguskarzinomen ist der Anteil an Patienten mit einer initialen T1/2 Kategorie entweder nicht angegeben, [440], [439], oder, soweit aus der primär operierten Patientengruppe extrapolierbar, sehr klein (32 % Ychou 2011, 36,8 % Cunningham 2006, 9 % Law 1997, 12 % van der Gaast 2012) [443], [441], [444], [447]. Es gibt keine separaten Daten über den Nutzen einer prä- oder perioperativen Therapie bei dieser kleinen Subgruppe der Patienten. Aufgrund einer geringeren Rate an Lymphknotenmetastasierung und occulanten Fernmetastasen ist die T2 Kategorie prognostisch günstiger als T3/4 und ein zu erwartender Effekt einer neoadjuvanten Therapie wahrscheinlich geringer. Dennoch waren auch Patienten mit T2 Tumoren Teil der Studienpopulation, bei der durch eine perioperative Chemotherapie ein Überlebensgewinn erzielt werden konnte [446], [442]. Die Empfehlungsstärke zur perioperativen Chemotherapie ist jedoch aufgrund der geringen Patientenzahl schwächer („kann“-Empfehlung). Da die beste Evidenz für den Nutzen einer Chemotherapie aus Studien mit perioperativer Applikation der Chemotherapie herrührt [446], [442], wird die postoperative Fortsetzung der Chemotherapie empfohlen.

Vor Einleitung einer postoperativen Chemotherapie im Rahmen eines perioperativen Therapiekonzeptes sollte mit einfachen Mitteln (Röntgen-Thorax, Sonographie Abdomen) eine Metastasierung ausgeschlossen werden. Im Falle des Nachweises einer Metastasierung ist es nicht sinnvoll, dass in kurativer Intention präoperativ begonnene Chemotherapiekonzept fortzusetzen. In den veröffentlichten Phase III Studien zur perioperativen Chemotherapie bei Adenokarzinomen wurde die Chemotherapie bei Metastasennachweis beendet [446], [442].

Folgende Überlegungen sollten bei der Entscheidungsfindung bzgl. einer präoperativen Therapie von T2 Ösophaguskarzinomen berücksichtigt werden.

a) In den positiven Studien zur präoperativen Therapie waren jeweils auch T2 Tumore eingeschlossen und zeigten in Subgruppenanalysen ebenfalls einen positiven Effekt [446], [448], [449]

b) Aufgrund eines Stagingfehlers ist davon auszugehen, dass knapp 50% der präoperativ als T2N0 eingeschätzten Tumoren im Resektat tatsächlich ein höheres Stadium haben. Markar et al. [450], konnten zeigen, dass 34,7 % in der T-Kategorie und 48,1% in der N-Kategorie präoperativ einer zu niedrigen Stadium zugerechnet wurden. Bei Speicher et al. [451], waren 41,6 % präoperativ in ein zu niedriges Stadium eingeteilt, bei Crabtree et al. [452], waren von 482 Patienten, die präoperativ als T2N0 eingeschätzt worden waren, 27,4% im Vergleich zum pathologischen Staging korrekt gestaged, 29,9% wurden in ein niedrigeres Stadium eingeteilt und 46,7% wurden höher gestaged, so dass sie eigentlich für eine präoperative Therapie sicher qualifiziert hätten.

Auch in einem neueren Review mit Metaanalyse, das die Literatur bis einschließlich 2019 berücksichtigt hat, blieben die Staging-Ergebnisse enttäuschend ungenau [453]. Der primäre Endpunkt war die diagnostische Genauigkeit der kombinierten T-NKategorie. Die Einschlusskriterien waren bei 20 Studien erfüllt, in denen 5.213 Patienten erfasst waren. Die Genauigkeit in der Festlegung der kombinierten T-NKategorie lag nur bei 19 % (95 %-CI: 15–24). Für die T-Kategorie allein lag diese bei 29 %. Der Anteil der Patienten, bei denen nach Vorliegen des histopathologischen Ergebnisses ein T-Downstaging erfolgte, lag bei 41 %, ein Upstaging war bei 34 % notwendig. Das bedeutet, dass für einen wesentlichen Anteil der Patienten (T1 Unterstadien waren nicht angegeben) eine endoskopische Therapie möglicherweise ausreichend gewesen wäre und ein Drittel der Patienten von einer neoadjuvanten Therapie profitiert hätte.

Aufgrund dieser Ungenauigkeit im präoperativen Staging, gibt es ein klinisches Dilemma, weil Patienten möglicherweise eine präoperative Chemotherapie vorenthalten wird, welche die Heilungsrate verbessert hätte.

Theoretisch bestehen 4 mögliche Vorgehensweisen [454]:

- Der fatalistische Ansatz hält sich an das präoperative Staging und akzeptiert, dass im Stadium cT2N0 auch aufgrund von "understaging" die Überlebensrate nach 5 Jahren nur 40 % beträgt.
- Der pragmatische Ansatz empfiehlt für die Patienten, die am Resektat ein höheres Stadium als initial vermutet diagnostiziert bekommen eine postoperative Therapie. Diese ist allerdings für Plattenepithelkarzinome nicht belegt und bei Adenokarzinomen in caucasischen Patienten nur bei weniger als der Hälfte durchführbar [442], [448]. Zudem verbessert die adjuvante Chemotherapie die Prognose in deutlich geringerem Ausmaß als die perioperative Chemotherapie (ca. 6 % vs. ca. 24 %) [454], [448]
- Der aggressive Ansatz behandelt auch T2 N0 Patienten mit einer präoperativen Therapie und baut darauf, dass bei den Patienten, die dadurch eventuell eine Überbehandlung bekommen, eine präoperative Therapie in Studien zumindest nicht schadet.
- Der wissenschaftliche Ansatz versucht mittels elaborierter Staginguntersuchungen (PET-CT, Feinnadelpunktion) und Biomarkern (MSI) die aktuell noch nicht validiert sind, Hinweise zu finden, welche Patienten von einer präoperativen Therapie profitieren.

#### 8.4.8 Stellenwert der postoperativen adjuvanten Radiotherapie oder Radiochemotherapie

8.38	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Nach R0-Resektion eines Plattenepithelkarzinoms sollte eine adjuvante Radiotherapie oder Radiochemotherapie nicht durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>1a</b> <b>4</b>	[438], [463], [555], [556], [557], [558], [559], [463] 1a: RT 4: CRT	
	Konsens	

#### Hintergrund

Die oben ausgesprochene Empfehlung 8.38 betrifft eine kleine Gruppe von Patienten, die einerseits präoperativ zu niedrig stadiert wurden und andererseits postoperativ in der Lage sind, eine weitere Therapie zu erhalten. Für die Patienten, die schon beim initialen Staging ein lokal fortgeschrittenes Plattenepithelkarzinom aufweisen (cT3-4 oder cN1-3), gilt diese Empfehlung ausdrücklich nicht (siehe stattdessen Empfehlung 8.28).

Laut Experten-Leitlinie der ASCO sollte Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Karzinom des Ösophagus eine multi-modale Therapie angeboten werden (Recommendation 1) [560]. Dies gilt auch für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus. Sollte ein Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach klinischem Staging primär als frühes Stadium (localized) eingestuft worden sein und sich erst postoperativ nach Aufarbeitung des Resektats ein lokal fortgeschrittenes Stadium (Kate-gorie cT3/cT4 oder Kategorie cN1-3) herausgestellt haben, dann ist die Prognose nach alleiniger Chirurgie ungünstig (Überlebensrate nach 3 Jahren für pT3 ca. 50%, für pT4 ca. 25%, ab pN2 <20%) [561]. Risikofaktoren können z.B. eine hohe Zahl befallener [562] oder eine geringe Zahl entfernter Lymphknoten sein [326] ebenso wie ein ungünstiges Verhältnis (>20%) aus dem Quotienten der Anzahl befallener zur Anzahl histopathologisch untersuchter Lymphknoten [563], [564]. Die randomisierten Studien zur Effektivität der adjuvanten (postoperativen) alleinigen Strahlentherapie beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach kompletter Resektion fassten Malthaner et al. [565], in ihrer Metaanalyse zusammen. Die postoperative Strahlentherapie war mit keinem signifikanten Überlebensvorteil verknüpft und es bestand auch kein Trend zu einem besseren Überleben mit postoperativer Strahlentherapie. Die Studie von Thallinger mit 45 randomisierten Patienten [556], verglich eine postoperative Radiotherapie mit 50 Gy in konventioneller Fraktionierung und simultanem Cisplatin/5-FU mit einer alleinigen postoperativen Chemotherapie. Ein Trend zu einem Überlebensvorteil mit der postoperativen Radiochemotherapie wurde nicht gefunden. In einer jüngeren MetaAnalyse haben Liu et al. [566], die Daten um einige neuere retrospektive Studien ergänzt. Insgesamt wurden für die Meta-Analyse 8.198 Patienten aus 6 RCTs und 13 retrospektiven Studien zur adjuvanten Radiotherapie beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus berücksichtigt (OP 5.419, OP + Radiotherapie 2.779). Während sich



nur aus den retrospektiven Studien (mit hohem Risiko für Bias) ein Vorteil im Gesamtüberleben ergibt, zeigen alle dafür auswertbaren RCTs (414 Patienten) lediglich einen signifikanten Vorteil für das krankheitsfreie Überleben (HR 0,69; CI 0,54–0,88). Die Schwäche der Meta-Analyse besteht in der geringen Qualität der einbezogenen Studien und in der Tatsache, dass es unklar ist, wie viele Patienten zur Radiotherapie auch eine adjuvante Chemotherapie erhielten.

Zur postoperativen Strahlentherapie bei Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus ist mit der Studie von Lv et al. [480], bisher nur eine randomisierte Studie publiziert worden, die auch die Einschlusskriterien zur Aufnahme in die systematische ASCO Guideline erfüllte [560]. Insgesamt wurden in die unizentrische Studie aus Nanjing, China 238 Patienten in 3 Arme randomisiert, 80 in den Arm mit alleiniger Chirurgie, 80 in einen Arm mit präoperativer Radiochemotherapie und 78 Patienten in den Arm mit postoperativer Radiochemotherapie. Daher erfolgte die Randomisation präoperativ. Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Das PFS war sowohl mit präoperativer, als auch im Arm mit postoperativer Radiochemotherapie signifikant besser als nach alleiniger Chirurgie (log-rank  $p = 0,009$  bzw.  $0,02$ ). Ein Bias ergibt sich aus der Tatsache, dass das Follow-up per Telefon oder über einen „outpatient service“ erfolgt ist, also nicht im Rahmen strukturierter Verlaufskontrollen. Dies macht den primären Endpunkt angreifbar.

Auch das Gesamtüberleben (OS) war in der Kaplan-Meier Analyse mit multimodaler Therapie signifikant besser als mit alleiniger OP (log-rank  $p = 0,005$  für präoperative CRT und  $0,02$  für postoperative CRT), obwohl 20% der Patienten im Arm mit postoperativer Radiochemotherapie keine oder nur eine inkomplette Resektion erhalten hatten.

Auch in einer Netzwerk Meta-Analyse aus 25 prospektiv randomisierten und retrospektiv vergleichenden Studien [463], wurde eine Tendenz für eine Verbesserung der Prognose durch eine postoperative Strahlentherapie im Vergleich zur alleinigen Operation gesehen, allerdings bei weiten Vertrauensbereichen (postoperative Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Operation: Hazard Ratio 0,73 (95% CI: 0,47 – 1,12). Die Effektstärke der neoadjuvanten Radiochemotherapie + Operation versus alleinige Operation war in dieser Metaanalyse gleich, allerdings mit signifikantem Vorteil für die multimodale Therapie (HR 0,73 (95% CI: 0,62 – 0,86)). Wie sehr der Einschluss unterschiedlicher retrospektiver Daten die Ergebnisse derartiger Metaanalysen verzerren kann, zeigt der Vergleich mit anderen Metaanalysen. In der Meta-Analyse von Luo [557], wurde kein Vorteil für die postoperative Strahlentherapie beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus hinsichtlich des Gesamtüberlebens gefunden (HR 0,94 (95% CI: 0,85–1,04). Die Metaanalyse von Kang [558], hat dahingegen einen Vorteil für die postoperative Chemoradiotherapie hinsichtlich Gesamtüberleben und Rezidivwahrscheinlichkeit ermittelt. In die Analyse wurden ausschließlich Studien von niedriger Evidenz (keine prospektiv randomisierten Studien) bzw. von geringer Qualität eingeschlossen. Zu berücksichtigen ist auch, dass die meisten Studien aus Asien stammen (11/13 Studien).

Insgesamt ist die Evidenz für die postoperative Strahlentherapie als schwach einzuschätzen. Bei der ungünstigen Prognose nach alleiniger Operation von Patienten mit thorakalem Plattenepithelkarzinom im postoperativen Stadium III mit den angegebenen Risikofaktoren kann aber im Einzelfall bei erhöhtem Lokalrezidivrisiko die Indikation zu einer postoperativen Radiochemotherapie gestellt werden (zur adjuvanten Immuntherapie siehe Kapitel 8.4.8). Diese kann z.B. in Anlehnung an das Schema der CROSS Studie [472], [477], bis zu einer Gesamtdosis von 50,4 Gy durchgeführt werden. Auf eine sorgfältige Minimierung der Toxizität durch Wahl individualisierter Zielvolumina auf die Hochrisikoregionen soll dabei geachtet werden. Befallene Lymphknotenstationen sollten in das Zielvolumen eingeschlossen werden, wobei die Anastomosenregion und das Primärtumorbett nicht obligat eingeschlossen werden brauchen, wenn keine befallenen Lymphknoten in unmittelbarer Nachbarschaft nachgewiesen wurden [567].

Bezüglich der Toxizitäten durch die postoperative Strahlentherapie zeigten kleine randomisierte Studien aus den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts ausgeprägtere Toxizitäten. Diese Studien wurden entweder mit hohen Einzeldosen von 3,5 Gy pro Fraktion durchgeführt [568], die heute zugunsten einer Fraktionierung mit 1,8 Gy pro Fraktion aufgegeben wurden, oder mit sehr großen Zielvolumina [569]. Derartige Toxizitäten wurden in neueren Studien zur postoperativen Radiotherapie mit aktueller strahlentherapeutischer Technik nicht oder in deutlich geringerem Ausmaß gesehen [570], [571].

Wegen der insbesondere in der präoperativen Therapie nachgewiesenen höheren Effektivität der Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie erscheint es sinnvoll, die Radiotherapie mit einer simultanen Chemotherapie zu kombinieren, wenn im Einzelfall die Indikation zu einer postoperativen Therapie gestellt wird. Diese Empfehlung wird durch eine kleine randomisierte Studie aus China unterstützt [572]. Dort verbesserte eine adjuvante Radio- oder Radiochemotherapie das krankheitsfreie Überleben bei Plattenepithelkarzinomen im pathologischen Stadium IIb und III gegenüber Beobachtung signifikant (DFS nach 3 Jahren 53,8% vs. 36,7%,  $p=0,020$ ). Der Vorteil war für 64 Patienten mit adjuvanter Radiochemotherapie größer als bei 54 Patienten mit adjuvanter Radiotherapie. Allerdings ist ein Vergleich der adjuvanten Therapiestrategien wegen der kleinen Vergleichsgruppen formal nur explorativ möglich.

8.39	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2023
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Nach primärer R0-Resektion eines nicht vorbehandelten Adenokarzinoms im ösophagogastralen Übergang kann bei erhöhtem Rezidivrisiko (pN1-3) eine adjuvante Radiochemotherapie oder Chemotherapie durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	[60], [573], [574], [575]	
	Starker Konsens	

### Hintergrund

Die Evidenz für einen Nutzen einer präoperativen Radiochemotherapie oder perioperativen Chemotherapie ist höher als der für eine postoperative Radiochemotherapie, so dass eine präoperative Behandlung eindeutig präferiert werden soll (Kapitel 8.4.2). Falls aufgrund einer präoperativ unterschätzten Tumorausdehnung ("understaging") keine präoperative Therapie erfolgt ist, kann eine postoperative Radiochemotherapie oder eine postoperative Chemotherapie durchgeführt werden. Die alleinige postoperative Therapie stellt jedoch keine gleichwertige Alternative zur präoperativen Therapie dar, so dass, wenn immer möglich und indiziert, eine neoadjuvante Therapie stattfinden soll.

Vor Beginn einer adjuvanten Radiochemotherapie oder Chemotherapie ist das Fortbestehen der kurativen Therapieintention zu überprüfen und Fernmetastasen sind auszuschließen. Im Falle von Fernmetastasen ist ein Konzept mit kombinierter Radiochemotherapie nicht mehr sinnvoll. Stattdessen ist die Umstellung auf eine palliative Therapie indiziert (siehe Kapitel 9).

Der Effekt einer postoperativen Radiochemotherapie wurde beim Adenokarzinom des Magens in 8 randomisierten Studien im Vergleich zur alleinigen Operation oder Operation mit postoperativer Chemotherapie untersucht [573]. Die Metaanalyse dieser Studien zeigt ein verbessertes progressionsfreies Überleben (HR 0,66; 95 % KI 0,55-0,78) und Gesamtüberleben (HR 0,75; 95 % KI 0,63-0,89) [573], mit postoperativer Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Operation und ein verbessertes progressionsfreies Überleben (HR 0,77; 95 % KI 0,65-0,91) im Vergleich zur Operation mit postoperativer Chemotherapie. Der Anteil von Karzinomen des ösophagogastralen Übergangs und der Kardia lag in den Studien bei 6-23 % [574], [576], [577], [578]. Daher kann, wie beim Magenkarzinom, auch für Adenokarzinome des ösophago-gastralen Übergangs eine postoperative Radiochemotherapie durchgeführt werden, wenn ein erhöhtes Lokalrezidivrisiko angenommen wird. Dies kann bei multiplen befallenen Lymphknoten oder bei eingeschränkter Lymphadenektomie der Fall sein [576], [577]. Bei der adjuvanten postoperativen Radiochemotherapie wird eine Gesamtdosis von 45-50,4 Gy in konventioneller Fraktionierung mit 1,8-2,0 Gy pro Fraktion, 5 Fraktionen pro Woche, appliziert. Bezüglich des originalen Schemas der Intergroup 0116-Studie wurden von den Verfassern der NCCN-Leitlinie zum Ösophaguskarzinom Sicherheitsbedenken geäußert. Die simultane Chemotherapie kann eher mit Capecitabin, wie in der ARTIST1-Studie [575], durchgeführt werden. Dies umso mehr als die Phase III-Studie ALLIANCE [579], keinen Vorteil ergab, wenn statt der Chemotherapie mit 5FU/Folinsäure vor und nach der adjuvanten Chemoradiotherapie eine intensivierte Therapie mit Epirubicin/Cisplatin/5-FU (ECF) eingesetzt wurde.

In der ARTIST 1 Studie (576) schien der Nutzen einer Radiochemotherapie insbesondere bei Lymphknoten-positiven Patienten zu bestehen. In der Phase III Studie Artist 2 [580] wurden daher nur Patienten mit Magenkarzinom und positiven Lymphknoten eingeschlossen und postoperativ mit alleiniger Chemotherapie oder Radiochemotherapie behandelt. Die Hinzunahme der Radiatio zu einer effektiven Chemotherapie mit S1 und Oxaliplatin konnte die Rate an Rezidiven und das krankheitsfreie Überleben im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie mit S1 und Oxaliplatin nicht verbessern. Der Anteil der Adenokarzinome im ösophago-gastralen Übergang war jedoch auch in dieser Studie gering (10 %). Dennoch unterstützt diese Studie die Rationale, dass auch eine alleinige effektive postoperative Chemotherapie aus Platin/Fluoropyrimidin ohne Radiatio nach primärer R0 Resektion eines fälschlicherweise nicht vorbehandelten Adenokarzinoms im ösophagogastralen Übergang verabreicht werden kann.

Die Empfehlungen bezüglich einer alleinigen adjuvanten Chemotherapie bei Adenokarzinomen des gastro-ösophagealen Übergangs orientieren sich an der S3Leitlinie zum Magenkarzinom [60]. Die beim Magenkarzinom durchgeführten Metaanalysen unterscheiden nicht zwischen dem eigentlichen Magenkarzinom und dem Adenokarzinom des gastro-ösophagealen Übergangs. Eine primäre R0-Resektion (ohne präoperative Chemotherapie) mit anschließender adjuvanter Chemotherapie ist kein adäquater Ersatz für eine präoperativ begonnene Therapie und sollte als geplantes Therapiekonzept vermieden werden.

Diese relative Negativempfehlung beruht auf der Überzeugung der Leitliniengruppe, dass bei Adenokarzinomen des ösophago-gastralen Übergangs eine Präferenz für die perioperative Chemotherapie bzw. präoperative Radiochemotherapie als primäre Behandlungsstrategie etabliert werden sollte. Eine alleinige adjuvante Chemotherapie wird nicht als primäres Therapiekonzept empfohlen, da 1) eine alleinige adjuvante Therapie aufgrund des postoperativen Allgemeinzustandes bei viel weniger Patienten durchführbar ist [442] zudem 2) der Nutzen eines perioperativen Therapiekonzeptes durch positive Einzelstudien besser belegt ist (Kapitel 8.4.2) und 3) die Überlebensverbesserung durch eine perioperative Therapie größer ist, als durch eine alleinige adjuvante Therapie (13,8 % vs. 5,8 %; [581]. Sollte jedoch bei Patienten durch ein unzureichendes Staging oder Notoperation kein präoperatives Therapieverfahren eingeleitet worden sein, kann bei Patienten mit primär lokal fortgeschrittenem Tumorstadium, v.a. mit positiven Lymphknoten, die adjuvante Chemotherapie, basierend auf Oxaliplatin und einem Fluorpyrimidin nach der vorliegenden Evidenz erwogen und angeboten werden [60], [580], [582].

#### 8.4.9 Stellenwert der adjuvanten Immuntherapie

8.40	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Wenn nach neoadjuvanter Radiochemotherapie und R0 Resektion eines Plattenepithelkarzinoms im Ösophagus oder eines Adenokarzinoms im Ösophagus bzw. im gastroösophagealen Übergang im Resektat histologisch noch ein Resttumorbefund nachgewiesen werden kann ( $\geq$ ypT1 oder $\geq$ ypN1), sollte eine adjuvante Immuntherapie mit Nivolumab über 1 Jahr durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>2</b>	<a href="#">[583]</a> 2: LoE nach Oxford 2011 - einzelnes RCT Für Evidenzbewertung nach GRADE siehe Evidenztabelle (Leitlinienreport)	
	Starker Konsens	

Adjuvante Therapiemaßnahmen, zumal nach multimodaler Therapie, wurden bei Patienten mit Ösophaguskarzinom bisher kaum durchgeführt. Dies hat sich durch die Einführung der Immuntherapie geändert. Die internationale Phase III-Studie CheckMate 577 hat untersucht, ob eine einfache Checkpoint-Blockade mit Nivolumab das Rezidivrisiko nach präoperativer Radiochemotherapie und R0-Resektion für solche Patienten verbessert, bei denen keine pathologisch komplette Remission erzielt wurde [583]. In diese Studie wurden Patienten mit einem Stadium-II/III-Ösophaguskarzinom oder Karzinom des gastroösophagealen Übergangs (71 % Adenokarzinome, 29% Plattenepithelkarzinome) aufgenommen. Wenn nach neoadjuvanter RCT und OP im Resektat noch ein Tumorbefund  $\geq$  ypT1 oder  $\geq$  ypN1 vorhanden war, wurden die Patienten randomisiert in den Nivolumab-Arm ( $n = 532$ ; 240 mg alle 2 Wochen  $\times$  8, dann 480 mg alle 4 Wochen, Gesamttherapiedauer 1 Jahr) oder den Placebo-Arm ( $n = 262$ ). Die Studie zeigt, dass eine adjuvante Immuntherapie über 12 Monate durchführbar ist (mediane Therapiedauer 10,1 Monate) und dass die Lebensqualität der Patienten gegenüber Placebo nicht negativ beeinflusst wird. Der primäre Endpunkt wurde im Verlauf der Studie (vor Auswertung) von der Kombination aus krankheitsfreiem und Gesamtüberleben auf das krankheitsfreie Überleben verändert (DFS: Ereignisse Rezidiv oder Tod). Die Auswertung ergab eine signifikante Verlängerung des DFS von median 11,0 Monate mit Placebo auf 22,4 Monate mit Nivolumab ( $p < 0,001$ , HR=0,69; CI 0,56–0,86). Nivolumab reduzierte vor allem den Anteil an Fernrezidiven (29% vs. 39%). Patienten mit Karzinomen beider Histologien profitieren signifikant (Plattenepithelkarzinome: DFS 11,0 vs. 29,7 Mo., HR=0,61 (95% CI, 0,42–0,88); Adenokarzinome: DFS 11,1 vs. 19,4 Mo., HR=0,75 (96,4% CI, 0,56– 0,86)). Das Ergebnis unterschied sich nicht zwischen PD-L1 positiven (72% der Patienten) oder negativen Tumoren, wobei für die Studie abweichend von anderen Studien beim oberen GI-Trakt nur die Tumorzellen berücksichtigt wurden (TPS score  $\geq$  1% oder  $<1\%$ ).

Daten zum Gesamtüberleben liegen noch nicht vor. Fernmetastasen traten unter Nivolumab seltener auf als unter Placebo (29% vs. 39%). Das galt auch für lokoregionale Rezidive (12% vs. 17%). Das mediane Fernmetastasen-freie Überleben war im Nivolumab-Arm und Placebo-Arm signifikant unterschiedlich (28,3 Mo. (95% CI:21,3–nicht erreicht) vs. 17,6 Mo. (95% CI:12,5–25,4), HR 0,74; 95% CI: 0,60 – 0,92).

Das DFS im Kontrollarm erscheint mit median 11 Monaten ungewöhnlich kurz. In einer ebenfalls 2021 (vorläufig) publizierten Registerstudie aus den Niederlanden beträgt das DFS für Patienten ohne pCR nach Radiochemotherapie und OP median immerhin 19,2 Monate [584]. Das ungünstige DFS in der CheckMate-577-Studie könnte am hohen Anteil von Hochrisikopatienten mit fehlendem Downsizing (ypT3-4) oder anhaltend positiven Lymphknoten (ypN+) liegen, der bei nahezu 60% lag. Diese Angaben fehlen in der vorläufigen Publikation der niederländischen Studie, was eine Vergleichbarkeit erschwert.

Auf dem Boden der CheckMate 577-Studie wurde Nivolumab in Europa zugelassen zur adjuvanten Behandlung der Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit pathohistologisch gesicherter Resttumor Erkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Radiochemotherapie und durchgeführter R0 Resektion.

---

## **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2023 [5].**

Perioperatives Management bei gastrointestinalen Tumoren (POMGAT); S3-Leitlinie, Langversion

### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – **trifft zu**;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – **trifft zu**;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – **trifft zu**;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – **trifft zu**;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – **trifft zu**;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – **trifft zu**

### Recherche/Suchzeitraum:

- Suchzeitraum: bis 09.2020
- Update-Recherche März 2021
- Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf maximal 5 Jahre (November 2028) festgelegt.

### LoE

- Für die Einschätzung der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wurde der GRADE-Ansatz verwendet.

**Tabelle 4: Evidenzgraduierung nach GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org>)**

Sicherheit in die Evidenz	Beschreibung	Symbol
<b>Hohe Sicherheit</b>	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.	⊕⊕⊕⊕
<b>Moderate Sicherheit</b>	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.	⊕⊕⊕⊖
<b>Geringe Sicherheit</b>	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.	⊕⊕⊖⊖
<b>Sehr geringe Sicherheit</b>	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.	⊕⊖⊖⊖

### GoR

Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinienautoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor.

*Tabelle 1: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke*

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75-95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50-75 % der Stimmberechtigten
Dissens	< 50 % der Stimmberechtigten

Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden, die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

*Tabelle 2: Schema der Empfehlungsgraduierung*

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll / soll nicht
B	Empfehlung	sollte / sollte nicht
0	Empfehlung offen	kann / kann verzichtet werden

## **Empfehlungen**

Multimodales perioperatives Managementkonzept (mPOM) als Gesamtmaßnahme

8.1 Betreuung im Rahmen eines multimodalen perioperativen Managementkonzepts (mPOM)



## 8.1.1 Ösophagusresektionen

8.1	Evidenzbasierte Empfehlung	2023
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Eine onkologische Ösophagusresektion <b>sollte</b> in dem Kontext eines multimodalen perioperativen Managementkonzepts stattfinden.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕	<p>[349]</p> <p>⊕⊕⊕⊕: Mortalität: Kein Effekt (OR 1,33; 95% KI 0,48 bis 3,70)</p> <p>⊕⊕⊕⊕: Gesamtmorbidität: Senkung durch mPOM (OR 0,68; 95% KI 0,49 bis 0,96)</p> <p>⊕⊕⊕⊕: Anastomoseninsuffizienz: Senkung durch mPOM (OR 0,60; 95% KI 0,37 bis 0,99)</p> <p>⊕⊕⊕⊕: Postoperative Krankenhausverweildauer: Verkürzung durch mPOM (SMD -1,92; 95% KI -2,78 bis -1,06)</p> <p>⊕⊕⊕⊕: Kosten: Senkung durch mPOM (SMD -1,62; 95% KI -2,24 bis -1,01)</p> <p>⊕⊕⊕⊕: Zeitraum bis zum ersten Stuhlgang: Verkürzung durch mPOM (SMD -1,36; 95% KI -1,78 bis -0,94)</p> <p>⊕⊕⊕⊕: Pulmonale Komplikationen: Durch mPOM gesenkt (OR 0,45; 95% KI 0,31 bis 0,65)</p>	
	Starker Konsens	

### Hintergrund

Die Metaanalyse von Triantafyllou et al. [349] poolt die Daten aus insgesamt 8 Studien mit 1133 Patienten. Unter den eingeschlossenen Studien fanden sich 4 chinesische RCTs aus den Jahren 2014-2017. Die restlichen 4 Studien waren prospektive Beobachtungsstudien aus Kanada, China, den USA und der Niederlande. Die Ergebnisse der quantitativen Synthese zeigen eine Senkung folgender Endpunkte durch mPOM: Gesamtmorbidität, Anastomoseninsuffizienzrate, pulmonale Komplikationen, Kosten.

Nach Erscheinen der Metaanalyse von Triantafyllou wurden 2020 noch zwei chinesische RCTs mit kleiner Fallzahl publiziert, welche den Effekt einer intensivierten enteralen Ernährungsunterstützung in Kombination mit einem mPOM-Konzept untersuchten.

Liu et al. [73] randomisierten 50 Patienten in einen experimentellen Arm mit intensiviertem prä- und postoperativen enteralen Ernährungssupport in Kombination mit mPOM und einen Kontroll-Arm mit konventionellem Ernährungsregime ebenfalls in Kombination mit mPOM. Im Arm mit intensiviertem Ernährungssupport und mPOM ergab sich ein geringerer Verlust an Gewicht, BMI und Muskulatur (quantifiziert durch den ASMI, appendicular skeletal muscle mass index). Zudem fanden sich bessere Scores im EORTC QoL C30 Fragebogen hinsichtlich „physical function“ und Fatigue. Bezüglich Morbidität, Verweildauer, Intensivstations-Aufenthalt, Wiederaufnahme und Mortalität gab es keine Unterschiede.

Die von partiell den gleichen Autoren publizierte RCT von Ding [350] untersuchte den Zusatzeffekt von mPOM in Kombination mit einem enteralen Ernährungsprogramm versus enterales Ernährungsregime ohne mPOM bei 100 Patienten mit Ivor-Lewis-Ösophagektomie. Es ergab sich ein positiver Effekt durch die Kombination von mPOM mit enteralem Ernährungssupport hinsichtlich eines besseren Ernährungsstatus (höheres Albumin und Präalbumin). In Übereinstimmung mit der vorhandenen Evidenz zu mPOM ergab sich zudem eine Reduktion pulmonaler Infekte, eine raschere Wiederaufnahme der Darmtätigkeit und eine kürzere Verweildauer.

Die Aussagekraft der beiden RCTs bleibt aufgrund der kleinen Fallzahlen und bei Liu aufgrund des Designs als Pilot-RCT und somit mit rein explorativem Charakter limitiert.

### Forschungsfrage

Die vorhandene Evidenz lässt einen relevanten Mangel an Daten zum Effekt eines von mPOM hinsichtlich onkologischer Endpunkte erkennen. Auch hinsichtlich des Effekts von mPOM auf die Lebensqualität fehlt es an Evidenz.

## 8.1.2 Magenresektionen

8.2	Evidenzbasierte Empfehlung	2023
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Eine onkologische Magenresektion <b>sollte</b> eingebettet in ein multimodales perioperatives Managementkonzept stattfinden.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕	<a href="#">[351]</a> ⊕⊕⊕⊕: Wundinfekt: Kein Effekt (RR 0,83; 95% KI 0,42 bis 1,62) ⊕⊕⊕⊕: Postoperativer Ileus: Kein Effekt (RR 1,73; 95% KI 0,84 bis 3,56) ⊕⊕⊕⊕: Anastomoseninsuffizienz: Kein Effekt (RR 0,87; 95% KI 0,35 bis 2,15) ⊕⊕⊕⊕: Pulmonale Infekte: mPOM zeigt eine Senkung (RR 0,51; 95% KI 0,29 bis 0,91) ⊕⊕⊕⊕: Harnwegsinfekte: Kein Effekt (RR 1,73; 95% KI 0,84 bis 3,56) ⊕⊕⊕⊕: Postoperative Krankenhausverweildauer: mPOM zeigt eine Verkürzung (MD -1,85 Tage; 95% KI -2,27 bis -1,43) ⊕⊕⊕⊕: Kosten: Reduktion mit mPOM (MD -548\$; 95% KI -761 bis -335)	
	Starker Konsens	

### Hintergrund

Die Metaanalyse von Changsheng et al. [351] poolt die Daten aus 15 RCTs mit insgesamt 1216 Patienten, welche vor Februar 2019 publiziert wurden. Die Aussagekraft der Ergebnisse der Metaanalyse werden durch folgende Faktoren limitiert: nur 2 der 15 RCTs waren qualitativ hochwertig, alle eingeschlossenen Studien stammen aus dem ostasiatischen Raum (ggf. eingeschränkte Übertragbarkeit auf europäische Patientenpopulationen) und es lag eine relevante Heterogenität bezüglich der Ergebnisse zur Wiederaufnahme der Darmtätigkeit ( $\text{Chi}^2 = 55.85$ ,  $\text{df} = 11$  ( $p < 0.00001$ );  $I^2 = 80\%$ ) sowie der Kosten ( $\text{Chi}^2 = 60.16$ ,  $\text{df} = 8$  ( $p < 0.00001$ );  $I^2 = 87\%$ ) vor. Trotz der genannten Limitationen stellt diese Metaanalyse die bestverfügbare Evidenz dar. Die Ergebnisse der Metaanalyse legen nahe, dass mit mPOM eine Reduktion pulmonaler Infekte, ein kürzerer stationärer Aufenthalt, eine raschere Wiederaufnahme der Darmtätigkeit und geringere Kosten erzielt werden. Im Vergleich zum konventionellen perioperativen Management treten allerdings im Rahmen eines mPOM häufiger Übelkeit/Erbrechen und Magenentleerungsstörungen auf. Zudem ist die Wiederaufnahmerate höher.

Nach Erscheinen der Metaanalyse von Changsheng wurden noch drei weitere relevante RCTs in den Jahren 2020 und 2021 publiziert, die sämtlich in den Effekten konkordant zur Metaanalyse sind:

Cao et al. [352] randomisierte 171 ältere (65-85 Jahre) Patienten mit laparoskopischer onkologischer Gastrektomie. Die postoperative Krankenhausverweildauer war kürzer im mPOM-Arm (11 (7-11) vs 13 (8-20) Tage,  $p < 0.001$ ). Zudem ergaben sich weniger Major-Morbidität, ein schnellerer Kostenaufbau und ein geringerer CRP-Wert nach mPOM.

Swaminathan et al. [353] schlossen 58 Patienten mit elektiver offener Gastrektomie bei Magenkarzinom ein. Auch hier war die postoperative Krankenhausverweildauer (primärer Endpunkt) kürzer in der mPOM Gruppe (11 vs 13 Tage,  $p = 0.003$ ). Zudem ergaben sich Hinweise auf eine bessere respiratorische Funktion im mPOM-Arm am zweiten postoperativen Tag.

Die hochwertigste der aktuellen Studien ist die Multicenter- RCT von Tian et al. [354], die 400 Patienten mit Magenkarzinom und geplanter laparoskopischer distaler Gastrektomie rekrutieren konnte. Im mPOM-Arm ergab sich ein kürzerer stationärer Aufenthalt (7,27 vs 8,85 Tage), eine kürzere Zeit bis zur ersten Flatulenz (2,52 vs 3,37 Tage), bis zum Trinken von Flüssigkeiten (1,13 vs 3,09 Tage), bis zur Mobilisation (1,38 vs 2,85 Tage) sowie niedrigere Kosten (6328\$ vs 6826\$). Zudem begannen mPOM-Patienten früher ihre adjuvante Chemotherapie: 29 vs 32 Tage. Keine Unterschiede fanden sich in Bezug auf Komplikationen, Wiederaufnahmerate und Mortalität. Limitierend war die Selektion durch Ausschluss von Patienten mit neoadjuvanter Therapie und/oder relevanten Komorbiditäten.

Auch wenn Tian et al. den Beginn der adjuvanten Chemotherapie untersuchten, so fehlen in dieser ansonsten qualitativ hochwertigen RCT dennoch Endpunkte, die das onkologische Langzeit-Ergebnis abbilden. Hierzu liegen lediglich zwei retrospektive Kohortenstudien aus China von Yang et al. [355] und Tian et al [356] aus dem Jahr 2020 vor. Yang et al. analysierten die Langzeitdaten von 1042 Patienten, die eine onkologische Gastrektomie mit D2-Lymphadenektomie zwischen 2007 und 2012 an ihrer Institution erhalten hatten. Die mPOM-Kohorte hatte ein besseres 5-Jahres-Gesamtüberleben als die Kontrollen (73

vs 66%). Die Subgruppenanalyse nach UICCStadien zeigte, dass dieser Vorteil für die Stadien II und III ebenfalls war, nicht jedoch im Stadium I. Konkordante Ergebnisse brachte auch die Studie von Tian et al. Forschungsfrage

Die vorhandene Evidenz lässt einen relevanten Mangel an Daten zum Effekt eines von mPOM hinsichtlich onkologischer Endpunkte erkennen. Die Multicenter-RCT von Tian et al. [354] untersucht lediglich den Endpunkt „Beginn der adjuvanten Chemotherapie“, was allenfalls als Surrogat-Parameter für das onkologische Ergebnis gelten kann. Ansonsten gibt es keine Evidenz aus randomisiert-kontrollierten Studien, welche den Effekt von mPOM auf das onkologische Ergebnis untersucht. Auch hinsichtlich des Effekts von mPOM auf die Lebensqualität fehlt es an Evidenz.

---

## **Alberta Health Services, 2021 [1].**

Esophageal cancer, Version 6.

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – **trifft teilweise zu** (Patientenvertretung unklar);
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – **trifft zu**;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – **trifft zu**;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – **trifft zu**;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – **trifft zu**;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – **trifft zu**

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Suchzeitraum: 01.01.2016 – 01.07.2019

#### LoE/GoR

##### **Levels of Evidence**

<b>I</b>	Evidence from at least one large randomized, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomized trials without heterogeneity
<b>II</b>	Small randomized trials or large randomized trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
<b>III</b>	Prospective cohort studies
<b>IV</b>	Retrospective cohort studies or case-control studies
<b>V</b>	Studies without control group, case reports, expert opinion

Der Empfehlungsgrad ist in der vorliegenden Leitlinie nicht berichtet.



## Recommendations

**Table 3.** Curative therapy recommendations for patients with esophageal cancer.

Stage	Recommendations
T <sub>is</sub> N <sub>0</sub> or T <sub>1a</sub> N <sub>0</sub> Disease	<p><b>Preferred</b></p> <p><b>Endoscopic Therapy for Superficial Cancers:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Endoscopic mucosal resection (EMR)<sup>22</sup>, submucosal dissection (ESD) and various ablation techniques (e.g.: photo-dynamic therapy<sup>23</sup>, argon plasma coagulation, radiofrequency ablation<sup>24</sup>, cryotherapy) can preserve the integrity of the esophagus and provide a potentially curative option for superficial cancers.</li> <li>• Provided careful endoscopic surveillance can be performed, consider for patients with favorable mucosal tumours* who are interested in an esophagus-sparing approach or who are elderly, with multiple comorbidities, or otherwise high surgical risk.</li> </ul> <p><b>*Note:</b> Favorable mucosal tumours include non-invasive (<i>in situ</i>) lesions or disease that invades into the mucosa (but <i>not</i> submucosa).</p>



		Stage	Description	Chance of Lymph Node Involvement
		T <sub>is</sub> (m1)	Presence in the epithelial layer of the mucosa	0%
		T <sub>1a</sub> (m2)	Invasion into lamina propria mucosal	0%
		T <sub>1a</sub> (m3)	Invasion into (not through) muscularis mucosae	7%
		T <sub>1b</sub> (sm1)	Invasion into superficial third of submucosa	15%
		T <sub>1b</sub> (sm2)	Invasion into middle third of submucosa	27%
		T <sub>1b</sub> (sm3)	Invasion into deepest third of submucosa	49%
T <sub>1b</sub> N <sub>0</sub> Disease	Alternate	<b>Esophagectomy:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Resect disease if both technically and medically feasible. Aim to achieve an "R<sub>0</sub>" resection (no gross or microscopic residual tumour).</li><li>Post-operative morbidity and survival are significantly better when surgery is completed in an experienced centre<sup>25</sup>.</li></ul>		
	Preferred	<b>Esophagectomy:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Esophagectomy is the preferred treatment choice for fit patients with superficial esophageal cancers invading the submucosa.</li></ul>		
	Alternate	<b>Endoscopic therapy:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>For most patients with favorable intramucosal tumors, who are interested in an esophagus-sparing approach or are older with multiple comorbidities or are otherwise high surgical risk are candidates for endoscopic resection rather than surgical resection.</li><li>If a patient is not medically operable, declines surgery, or is not a candidate for EMR/ESD, refer to Table 3</li></ul>		
T <sub>2</sub> , T <sub>3</sub> , N <sub>+</sub> , M <sub>0</sub> Disease*	Preferred	<b>Pre-Operative Chemoradiotherapy followed by Esophagectomy (if possible):</b> <ul style="list-style-type: none"><li>CROSS pre-operative chemoradiation (Level 1 evidence): Deliver 4,140 cGy in twenty-three fractions over five weeks plus Paclitaxel 50 mg/m<sup>2</sup> IV and Carboplatin AUC 2 IV on days 1, 8, 15, 22, and 29<sup>17</sup>. This protocol improves the R<sub>0</sub> resection rate (92% versus 69%) and overall survival (HR 0.657, CI<sub>95%</sub> 0.495-0.871, p = 0.003) when compared to surgery alone. It prolongs median survival from 24.0 months to 49.4 months and increases the one-, two-, three-, and five-year survival rates from 70% to 82%, 50% to 67%, 44% to 58%, and 34% to 47% respectively. It offers a pCR rate of 23%. 75% of the patients enrolled had adenocarcinoma. About 25% of patients had disease at the esophagogastric junction.</li><li>Aim to achieve an "R<sub>0</sub>" resection (no gross or microscopic residual tumour).</li><li>Post-operative morbidity and survival are significantly better when surgery is completed in an experienced centre<sup>25</sup>.</li></ul> <b>Post-operative Adjuvant Therapy:</b> <p><i>The Checkmate 577 trial randomized patients who received preoperative CROSS chemoradiotherapy followed by surgery with residual pathological disease (&gt; ypT1 and/or &gt;ypN1) to nivolumab (240 mg/m<sup>2</sup> IV q 2 weekly for up to 1 year) or placebo.</i></p>		

		<p><i>Disease free survival (DFS) was significantly improved in the nivolumab group compared to the placebo (median 22.4 months versus 11.0 months, HR 0.69, 95% CI 0.56-0.86, <math>p=0.003</math>).<sup>48</sup> Nivolumab is not currently funded for this indication in Alberta.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No randomized trial (and at least two meta-analyses<sup>26,27</sup> has demonstrated a survival advantage for preoperative chemoradiotherapy over chemotherapy alone</li> <li>• One network meta-analysis concluded that there is a survival benefit for neoadjuvant chemoradiotherapy over neoadjuvant chemotherapy<sup>28</sup>.             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ 31 randomized controlled trials involving 5496 patients were included in the quantitative analysis</li> <li>◦ Neoadjuvant chemoradiotherapy improved overall survival when compared to all other treatments including:                 <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Surgery alone (HR 0.75, 95% CI 0.67-0.85)</li> <li>◦ Neoadjuvant chemotherapy (HR 0.83, 95% CI 0.70-0.96) and</li> <li>◦ Neoadjuvant radiotherapy (HR 0.82, 95% CI 0.67-0.99)</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• In the neoadjuvant setting, treatment with chemoradiotherapy yields higher rates of pCRs and R0 resections compared to chemotherapy. Chemoradiation is also of shorter duration and there is no need for a central line. Decisions regarding the optimal neoadjuvant therapeutic modality warrants a multidisciplinary discussion incorporating the planned surgery, tumor anatomy, patient wishes and comorbidities.</li> </ul>
T <sub>2</sub> , T <sub>3</sub> , or T <sub>4a</sub> N <sub>+</sub> , M <sub>0</sub> Disease	Chemotherapy	<p><b>Peri-Operative Chemotherapy:</b></p> <p><b>Preferred:</b> FLOT (fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, docetaxel, (Level 1 evidence) was superior to epirubicin, cisplatin and fluorouracil /capecitabine for resectable cT2 or cN1+ gastric and gastroesophageal adenocarcinomas. Patients with Siewart type 1 to 3 gastroesophageal adenocarcinoma comprised 56% of patients in the trial. Median survival with FLOT was 50 months versus 35 months with ECF/ECX HR 0.77(, CI<sub>95%</sub> 0.63-0.94, <math>p=0.012</math>)<sup>18</sup>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Perioperative chemotherapy with FLOT consists of 4 cycles of chemotherapy prior to surgery with a further 4 cycles of chemotherapy post-surgery. Each cycle lasts 14 days and consists of 5-FU 2600 mg/m<sup>2</sup> (24 h) day 1 and leucovorin 200 mg/m<sup>2</sup> (2h), day 1 and oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> (2 h) day 1 and docetaxel 50 mg/m<sup>2</sup> (1 h), every 2 weeks. Prophylactic GCSF should be considered for patients undergoing FLOT, as grade 3/4 neutropenia occurs at a higher rate than ECF/ECX.</li> </ul> <p><b>Note:</b> The FLOT trial did not include esophageal cancers.</p> <p><b>Alternatives for patients not candidates for FLOT</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MAGIC: When compared to surgery alone in patients with good performance status (ECOG ≤1) and T<sub>2-4</sub>N<sub>0-3</sub>M<sub>0</sub> adenocarcinoma of the distal third of the esophagus, gastro-esophageal junction, or stomach, peri-operative chemotherapy improves the five-year progression-free (HR 0.66, CI<sub>95%</sub> 0.53-0.81, <math>p &lt; 0.001</math>) and overall survival (from 23.0% to 36.3%, HR 0.74, CI<sub>95%</sub> 0.59-0.93, <math>p = 0.008</math>)<sup>19</sup>.</li> <li>• <i>Pre-Operative Phase:</i> Three three-week cycles of Epirubicin 50 mg/m<sup>2</sup> and Cisplatin 60 mg/m<sup>2</sup> IV on day one plus a continuous intravenous infusion of 5-Fluorouracil 200 mg/m<sup>2</sup>/day over twenty-one days.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>· <i>Operative Phase:</i> Perform surgical resection with oncologic principles.</li> <li>· <i>Post-Operative Phase:</i> As described in the pre-operative phase (above).</li> </ul> <p><b>Alternative for patients not candidates for epirubicin (MAGIC):</b> cisplatin 5FU has been evaluated in patients with operable adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The FFCD trial six peri-operative cycles of Cisplatin and infusional fluorouracil improves the five-year disease-free survival (34% <i>versus</i> 19%, HR 0.65, CI<sub>95%</sub> 0.48-0.89, <math>p = 0.003</math>), overall survival (38% <i>versus</i> 24%, HR 0.69, CI<sub>95%</sub> 0.50-0.95, <math>p = 0.02</math>), and rate of curative resection (84% <i>versus</i> 73%, <math>p = 0.04</math>) compared to surgery alone. Chemotherapy was given every 4 weeks and was comprised of cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> IV on day one plus 5-Fluorouracil 800 mg/m<sup>2</sup>/day over days one through five days, every 28 days<sup>29</sup>.</li> <li>• The OE5 trial randomized patients to 4 cycles of ECX or 2 cycles of cisplatin and infusional fluorouracil prior to surgery. The pathological complete response rate was higher in the ECX arm compared to cisplatin/fluoruracil (11% vs 3%). However, there was no significant difference in overall survival (23.4 months vs 26.1 months, HR 0.90 0.77-1.05, <math>p = 0.19</math>)<sup>21</sup></li> <li>• These regimens require placement of a central venous catheter (CVC), peripherally inserted central catheter (PICC line), or port.</li> <li>• For patients in whom it is not possible to resect disease due to medical or technical issues, refer to Table 3</li> </ul>
--	--

### Recommendations for Incurable Situations

Provide palliative maneuvers to maintain and/or improve quality of life:

1. Relieve pain, bleeding, and/or dysphagia with radiotherapy (30 Gy in 10 fractions is preferred, alternatively 40 Gy in 15 fractions or 50 Gy in 20 fractions).
2. Consider placement of an endoluminal stent<sup>32,33</sup> or photodynamic therapy<sup>34</sup> to relieve dysphagia.
3. Patients with advanced esophageal cancer who have a self expanding metal stent inserted for the primary management of dysphagia do not gain additional benefit from concurrent palliative radiotherapy (Level 1 evidence). Palliative radiotherapy may be indicated for bleeding.<sup>49</sup>
4. Consider palliative chemotherapy to control disease and prolong survival in patients with a satisfactory performance status (ECOG  $\leq 2$ )<sup>35-41</sup>
5. Consider treatment on a clinical trial if available.
6. Consider early referral to palliative care. (Symptom management guidelines can be found here).
7. Refer to dieticians and consider psychosocial referral. Early interdisciplinary care with the addition of psychologists and dieticians improved survival compared to standard oncology care in phase III trial of untreated patients with metastatic upper GI cancers (median overall survival 14.8 months vs 11.9 months, HR 0.68; 95% CI 0.51-0.9;  $p = 0.021$ ).<sup>58</sup>

---

Alberta Health Services, 2021 [2].

Gastric cancer, Version 6.

## Methodik

### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – **trifft teilweise zu** (Patientenvertretung unklar);
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – **trifft zu**;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – **trifft zu**;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – **trifft zu**;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – **trifft zu**;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – **trifft zu**

### Recherche/Suchzeitraum:

- The pubmed database was used with the following search criteria ("stomach neoplasms"[MeSH Terms] OR ("stomach"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "stomach neoplasms"[All Fields] OR ("gastric"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "gastric cancer"[All Fields]) AND (Clinical Trial, Phase III[ptyp] AND ("2018/01/01"[PDAT] : "2020/12/31"[PDAT])).
- A formal review of the guideline will be conducted in 2021. If critical new evidence is brought forward before that time, however, the guideline working group members will revise and update the document accordingly.
- Keine weiteren Angaben zum Zeitpunkt der Suche

## Empfehlungen

- For patients not suitable for peri-operative chemotherapy: In patients who have not had pre-operative chemotherapy, treatment options include adjuvant chemoradiation or chemotherapy. The decision between the two approaches benefits from multidisciplinary discussion. (see below).
- Adjuvant Chemoradiation:5 i. Leucovorin followed by 5-Fluorouracil combined with radiotherapy.6 [Level of evidence: I] Improves five-year relapse-free survival from 22% to 40% (HR 1.51, CI95% 1.25-1.83, p < 0.001) and five-year overall survival from 26% to 40% (HR 1.32, CI95% 1.10-1.60, p = 0.0046) when compared with surgery alone.

**Table 2.** Adjuvant Chemoradiation Schedule.

Cycle	Weeks	Therapy	Monday	Tuesday	Wednesday	Thursday	Friday	Saturday/ Sunday	
Cycle 1	1	CT	425 mg/m <sup>2</sup>	425 mg/m <sup>2</sup>	425 mg/m <sup>2</sup>	425 mg/m <sup>2</sup>	425 mg/m <sup>2</sup>	—	—
	2-4	None	—	—	—	—	—	—	—
Cycle 2	1	CT RT	400 mg/m <sup>2</sup> 180 cGy	400 mg/m <sup>2</sup> 180 cGy	400 mg/m <sup>2</sup> 180 cGy	400 mg/m <sup>2</sup> 180 cGy	— 180 cGy	—	—
	2	RT	180 cGy	180 cGy	180 cGy	180 cGy	180 cGy	—	—
	3	RT	180 cGy	180 cGy	180 cGy	180 cGy	180 cGy	—	—
	4	RT	180 cGy	180 cGy	180 cGy	180 cGy	180 cGy	—	—
Cycle 3	1	CT RT	— 180 cGy	— 180 cGy	400 mg/m <sup>2</sup> 180 cGy	400 mg/m <sup>2</sup> 180 cGy	400 mg/m <sup>2</sup> 180 cGy	—	—
	2-4	None	—	—	—	—	—	—	—
Cycle 4	1	CT	425 mg/m <sup>2</sup>	425 mg/m <sup>2</sup>	425 mg/m <sup>2</sup>	425 mg/m <sup>2</sup>	425 mg/m <sup>2</sup>	—	—
	2-4	None	—	—	—	—	—	—	—
Cycle 5	1	CT	425 mg/m <sup>2</sup>	425 mg/m <sup>2</sup>	425 mg/m <sup>2</sup>	425 mg/m <sup>2</sup>	425 mg/m <sup>2</sup>	—	—
	2-4	None	—	—	—	—	—	—	—

CT = Chemotherapy (Leucovorin 20 mg/m<sup>2</sup> IV followed by 5-Fluorouracil 425 or 400 mg/m<sup>2</sup> IV)  
RT = Radiation (4,500 cGy over twenty-five fractions)



- Adjuvant Chemotherapy: For patients who have had an adequate lymph node dissection, particularly a D2 resection, without pre-operative treatment, adjuvant chemotherapy alone can be considered. It may also be considered in patients ineligible for adjuvant radiation. Treatment options include:
  - i. Leucovorin + 5-Fluorouracil (de Gramont regimen used in the ITACA-S trial) Demonstrated a 5 year DFS of 44.6% and OS of 50.6%, which was not statically different from the more intensive FOLFIRI, Docetaxel/Cisplatin regimen.<sup>7</sup> [Level of evidence: I]
  - ii. The ARTIST regimen: Capecitabine+ Cisplatin. The 3-year DFS was 74.2% in the chemotherapy arm.<sup>8</sup> [Level of evidence: I]
  - iii. The CLASSIC regimen: Capecitabine + Oxaliplatin demonstrated 5-year disease free survival rate of 68% compared to 53% with surgery alone (HR 0.58, CI95% 0.47-0.72,  $p < 0.001$ ).<sup>9</sup> [Level of evidence: I]

Adjuvant chemoradiation versus Adjuvant chemotherapy:

- Consider adjuvant chemoradiation for patients with 15 or fewer lymph nodes resected or with an R1 resection (microscopically positive margins). The benefit of chemoradiation over chemotherapy has not been demonstrated after a D2 resection. A multidisciplinary discussion will help guide treatment selection. The ARTIST clinical trial randomized patients after a D2 lymph node resection, to receive chemoradiation (Capecitabine + Cisplatin + radiation) compared to chemotherapy alone (Capecitabine + Cisplatin). It did not demonstrate a clear benefit of chemoradiation, with 3 year DFS 78.2% vs 74.2%  $p=0.0862$ . In a hypothesis generating post hoc subgroup analysis, patients with node positive disease appeared to have a benefit from chemoradiation (3 year DFS 77.5% vs 72.3%, adjusted HR 0.6865; 95% CI, 0.4735 to 0.9952;  $P = .0471$ ). The ARTIST 2 clinical trial, randomized node positive, D2 resected gastric cancer patients to S-1, S-1 plus oxaliplatin, or radiation with S-1 /oxaliplatin was closed early due to futility. Preliminary data on the first 538 patients showed no significant benefit for the addition of radiation, and the S-1 arm had inferior outcomes to the oxaliplatin arm. 54% of patients in the Macdonald (Intergroup 0116) chemoradiation study received less than a D1 lymph node resection, with only 36% having had a D1 resection and 9.6% D2, suggesting that chemoradiation may be most beneficial in the context of an inadequate lymph node dissection.<sup>10</sup> CALGB 80101 randomized patients with resected gastric or EGJ tumors to adjuvant bolus 5FU and leucovorin or ECF, both arms received concurrent 5FU chemoradiation. Intensification of adjuvant chemotherapy with ECF did not significantly improve overall survival compared to adjuvant 5FU. A retrospective comparison of the Dutch D1D2 trial suggested significant improvements in overall survival and reduced local recurrence rates with the use of chemoradiation after an R1 resection, which is supported by other retrospective series.<sup>38,39</sup>

i. TAS-102 a. TAS-102 (Trifluridine/tipiracil) [Level of evidence: I]

b. In patients with an ECOG 0-1 who had received 2 or more lines of systemic therapy, TAS-102 demonstrated an improvement in median overall survival to 5.7 months from 3.6 months, compared to placebo (HR 0.69, CI95% 0.56-0.85,  $p = 0.00029$ , two-sided  $p=0.00058$ ).<sup>37</sup> c. Higher rates of grade 3 or higher were observed with TAS-102 in terms of neutropenia ( $n=114$ , 35=4%) and anemia ( $n=64$ , 19%), while with placebo abdominal pain ( $n=15$ , 9%) and general deterioration of physical health ( $n=15$ , 9%) were more common. No differences were seen in quality of life between patients treated with TAS-102 and placebo.<sup>‡</sup>

ii. Nivolumab§ a. The ATTRACTION-244 study randomized patients with advanced gastric or GEJ cancer who were refractory or intolerant to two or more previous lines of

chemotherapy and naive to PD-1 therapy or other pharmacotherapies for the regulation of T-cells to randomly receive nivolumab or placebo. Median overall survival was improved in the nivolumab group as compared to the placebo group (5.26 months versus 4.14 months, HR 0.63, 95%CI: 0.51-0.78,  $p < 0.001$ ). b. Nivolumab is not currently available on the Alberta CancerCare Drug Benefit List for this indication c. At this time, the Alberta GI Tumour Group does not support the routine use of nivolumab in this setting. At this point the clinical benefit may not outweigh the associated toxicities.

§ Nivolumab is not funded in Alberta for this indication.

---

**Shah M et al., 2020 [6].****ASCO Guideline****Treatment of Locally Advanced Esophageal Carcinoma****Methodik**Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – **trifft zu**;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – **trifft zu**;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – **trifft zu**;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – **trifft zu**;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – **trifft zu**;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – **trifft teilweise zu**

Recherche/Suchzeitraum:

- Articles were selected for inclusion if the patient population was accrued, at least in part, after 1999, regardless of publication date.
- Keine weiteren Angaben zum Zeitpunkt der Suche

LoE und GoR

- Certainty of the evidence (ie, evidence quality) for each outcome was assessed using the Cochrane Risk of Bias tool<sup>33</sup> and elements of the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) quality assessment and recommendations development process.<sup>34</sup> To facilitate the quality assessment ratings, MAGICApp guideline development software was used<sup>32a</sup>; within this framework, outcomes from RCTs are rated high quality and can subsequently be downgraded as factors that affect quality (ie, certainty) are identified.<sup>34</sup> GRADE quality assessment labels (ie, high, moderate, low, very low) were assigned for each outcome by the project methodologist in collaboration with the Expert Panel co-chairs and reviewed by the full Expert Panel.

**Empfehlungen**

Recommendation 2. Preoperative chemoradiotherapy (CRT) or perioperative chemotherapy (CT) should be offered to patients with locally advanced esophageal adenocarcinoma (Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: strong).

Subgroup considerations:

- For the subgroup of patients for whom surgery is not feasible, CRT without surgery is recommended.

Recommendation 3. Preoperative CRT or CRT without surgery (definitive CRT) should be offered to patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma (Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: strong).

Subgroup considerations:

- Historical studies suggested that in patients who respond completely to CRT, the addition of surgery may offer minimal benefit.<sup>24,25</sup> In patients with squamous cell carcinoma who appear to have a complete response to CRT, the option of surveillance and salvage surgery upon progression may be considered where salvage esophagectomy is practiced.<sup>26</sup> At this time, a randomized controlled trial is exploring the question of surveillance and salvage surgery after CRT compared with planned surgery after CRT<sup>27</sup> using the clinical assessment criteria established in the pre-SANO trial<sup>28</sup>; a similar study is under way in France.<sup>29</sup>
- Definitive CRT is recommended for patients with tumors located in the cervical esophagus; surgery should be considered in the event of persistent or recurrent disease.
- While CRT and surgery are preferred, definitive CRT is an option for patients who cannot tolerate or choose not to undergo surgery.





## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 3 of 12, March 2025)  
am 26.03.2025

#	Suchschritt
1	[mh "Esophageal Neoplasms"] OR [mh "Stomach Neoplasms"] OR [mh "Esophagogastric Junction"]
2	(esophag* OR oesophag* OR gastroesophag* OR gastrooesophag* OR stomach):ti,ab,kw
3	#2 AND (cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
4	{OR #1, #3} with Cochrane Library publication date from Mar 2020 to Feb 2023
5	{OR #1, #3} with Cochrane Library publication date from Mar 2023 to present

### Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 26.03.2025

verwendeter Suchfilter für Leitlinien ohne Änderung:

*Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.*

verwendeter Suchfilter für systematische Reviews ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.

#	Suchschritt
	<b>Leitlinien</b>
1	Esophageal Neoplasms[mh] OR Stomach Neoplasms[mh] OR Esophagogastric Junction[mh]
2	Adenocarcinoma[mh] AND (esophageal[ti] OR oesophageal*[ti] OR esophagogastric[ti] OR oesophagogastric[ti] OR stomach[ti] OR gastric[ti] OR gastroesophag*[ti] OR gastrooesophag*[ti] OR gastro-esophag*[ti] OR gastro-oesophag*[ti])
3	#1 OR #2
4	esophageal[ti] OR oesophageal[ti] OR esophagogastric[ti] OR oesophagogastric[ti] OR stomach[ti] OR gastric[ti] OR gastroesophag*[ti] OR gastrooesophag*[ti] OR gastro-esophag*[ti] OR gastro-oesophag*[ti]
5	(#4) AND (cancer[ti] OR tumo*r[ti] OR tumo*rs[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR lesion*[ti] OR malignan*[ti])
6	(#3 OR #5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	((((#6) AND ("2020/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))) NOT

#	Suchschritt
	("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	<b>systematische Reviews</b>
8	Esophageal Neoplasms/TH OR Stomach Neoplasms/TH OR Esophagogastric Junction/TH
9	Adenocarcinoma/TH AND (esophageal[tiab] OR oesophageal[tiab] OR esophagogastric[tiab] OR oesophagogastric[tiab] OR stomach[tiab] OR gastric[tiab] OR gastroesophag*[tiab] OR gastrooesophag*[tiab] OR gastro-esophag*[tiab] OR gastro-oesophag*[tiab])
10	#8 OR #9
11	(#4) AND (cancer*[tiab] OR tumo*r[tiab] OR tumo*rs[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR lesion*[tiab] OR malignan*[tiab])
12	(#11) AND (treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab])
13	(#10 OR #12) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
14	((#13) AND ("2020/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])

#	Suchschritt
	systematische Reviews ohne Leitlinien
15	(#14) NOT (#7)
16	(#15) AND ("2023/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
17	#15 NOT #16

#### **Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 26.03.2025**

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## Referenzen

1. **Alberta Health Services (AHS).** Esophageal cancer; vers. 6 [online]. Edmonton (CAN): AHS; 2021. [Zugriff: 27.03.2025]. (Clinical Practice Guideline; Band GI-009). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi009-esophageal.pdf>.
2. **Alberta Health Services (AHS).** Gastric cancer; vers. 6 [online]. Edmonton (CAN): AHS; 2021. [Zugriff: 27.03.2025]. (Clinical Practice Guideline; Band GI-008). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi008-gastric.pdf>.
3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus; Leitlinienreport der S3-Leitlinie, Version 4.0 [online]. AWMF-Registernummer 021-023OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2023. [Zugriff: 27.03.2025]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Oesophaguskarzinom/Version 4/LL\\_%C3%96sophaguskarzinom Leitlinienreport 4.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Oesophaguskarzinom/Version 4/LL_%C3%96sophaguskarzinom Leitlinienreport 4.0.pdf).
4. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus; S3-Leitlinie, Langversion 4.0 [online]. AWMF-Registernummer 021-023OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2023. [Zugriff: 27.03.2025]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Oesophaguskarzinom/Version 4/LL\\_%C3%96sophaguskarzinom Langversion 4.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Oesophaguskarzinom/Version 4/LL_%C3%96sophaguskarzinom Langversion 4.0.pdf).
5. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Perioperatives Management bei gastrointestinalen Tumoren (POMGAT); S3-Leitlinie, Langversion [online]. AWMF-Registernummer 088-010OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2023. [Zugriff: 27.03.2025]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/POMGAT/Version 1/LL\\_PO MGAT Langversion 1.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/POMGAT/Version 1/LL_PO MGAT Langversion 1.0.pdf).
6. **Shah MA, Kennedy EB, Catenacci DV, Deighton DC, Goodman KA, Malhotra NK, et al.** Treatment of locally advanced esophageal carcinoma: ASCO guideline. J Clin Oncol 2020;38(23):2677-2694.

---

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>

- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

**Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6**

Verfahrens-Nr.: 2025-B-081

Verfasser	
Institution	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Sachverständige	
Datum	23. Mai 2025

Indikation
zur adjuvanten Behandlung der Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
Fragestellung
<p>In der Fragestellung fehlt die Differenzierung nach der Histologie. In den aktuellen Empfehlungen wird die neoadjuvante Chemoradiotherapie nur bei Pat. mit plattenepithelialer Histologie empfohlen. Diese Karzinome sind vor allem im oberen Ösophagus lokalisiert. In der Fragestellung sind auch Karzinome des gastroösophagealen Übergangs aufgeführt, hier handelt es sich in aller Regel um Adenokarzinome. Hier ist aufgrund der neueren Daten eine perioperative Chemotherapie indiziert. Wir halten eine Präzisierung der Fragestellung in Bezug auf die Histologie für unverzichtbar.</p> <p>Wir verweisen hier auch auf unsere gutachterliche Expertise 2024-B-342.</p>
Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?
-

**Referenzliste:**

1. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Dezember 2023. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-023OL.html>
2. Lorenzen S. et al.: Ösophaguskarzinom, Onkopedia, September 2024. [Ösophaguskarzinom — Onkopedia](#)