Gemeinsamer Bundesausschuss

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

Vom 17. Februar 2022

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss ... 3

1. Rechtsgrundlage ... 3
2. Eckpunkte der Entscheidung ... 3
3. Bürokratiekostenermittlung ... 14
4. Verfahrensablauf ... 14
5. Beschluss ... 16
6. Anhang ... 24

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger ... 24

B. Bewertungsverfahren ... 30

1. Bewertungsgrundlagen ... 30
2. Bewertungsentscheidung ... 30

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 30

2.2 Nutzenbewertung ... 30

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ... 31

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens ... 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 Stellungnahmeverfahrens 39
5.1 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 39
5.2 Stellungnahme der DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie), AIO (Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft), DEGRO (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie), DGVS (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten) 66
5.3 Stellungnahme der Roche Pharma AG 94
5.4 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH 100
5.5 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. 105
D. Anlagen 111
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung 111
2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 125

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln 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 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 Wirkstoff Nivolumab (Opdivo) wurde am 15. Juli 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 28. Juli 2021 hat Opdivo die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 24. August 2021, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Nivolumab mit dem neuen Anwendungsgebiet (adjuvante Behandlung der Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2021 auf den Internetseiten des G-BA (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 (Ggf.: 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[1] 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 17.02.2022):

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

- Beobachtendes Abwarten

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

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

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.

[1] Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Zur adjuvanten Behandlung des Karzinoms des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs stehen keine zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im geplanten Anwendungsgebiet nicht in Betracht.

zu 3. Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
- Ramucirumab: Beschluss vom 20. Oktober 2016

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.

Für Patientinnen und Patienten mit einem Karzinom des Ösophagus oder des gastro-ösophagealen Übergangs und pathologischer Resterkrankung nach vorangegangener neoadjuvanter Radiochemotherapie gibt es keine zugelassenen Arzneimittel und auch keine Empfehlungen der Leitlinien für eine weitere medikamentöse oder nicht medikamentöse adjuvante Behandlung. Dies trifft histologieunabhängig sowohl auf Plattenepithelkarzinome als auch auf Adenokarzinome zu. Da die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet als krankheitsfrei gelten, beschränken sich die Empfehlungen der aktuellen Leitlinien auf die symptomorientierte Nachsorge mit den Zielen, u.a. die Lebensqualität beeinflussende Funktionsstörungen zu erfassen und Rezidive frühzeitig zu diagnostizieren.

Auch die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften stellen in ihrer schriftlichen Äußerung zum vorliegenden Verfahren fest, dass eine adjuvante Therapie bei Patientinnen und Patienten mit einem resezierten Karzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs nach vorangegangener neoadjuvanter Chemoradiotherapie nicht zum Behandlungsstandard gehört. Es wird weiter ausgeführt, dass die Nachsorge in der Regel symptomorientiert erfolgt und Funktionsstörungen entdeckt, der Ernährungszustand überprüft und die Notwendigkeit einer psychosozialen Unterstützung evaluiert werden sollen. Laut den Fachgesellschaften wird in großen Zentren eine strukturierte Nachsorge durchgeführt, um Rezidive frühzeitig zu erkennen.

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nivolumab wie folgt bewertet:

Für die adjuvante Behandlung der Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie, wird ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt.

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 Ergebnisse der Studie CA209-577 vorgelegt.

CA209-577 ist eine noch laufende, parallele, doppel-blinde, randomisierte kontrollierte Phase III-Studie, in der Nivolumab mit Placebo verglichen wird.

Der durchgeführte Placebo-Vergleich entspricht hinreichend einer Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten.

In die multizentrische, internationale Studie 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 mit eine neoadjuvante platinbasierte Chemoradiotherapie mit anschließender Resektion abgeschlossen haben und es musste eine R0-Resektion mit pathologischer Resterkrankung (≥ ypT1 oder ≥ ypN1) vorliegen.

Die Patientinnen und Patienten mussten zudem in einem guten Allgemeinzustand, 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 (≥ 1 % vs. < 1 % oder unbestimmt / nicht auswertbar), dem pathologischen Lymphknoten-Status (≥ 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, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs) erhoben.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird für die Endpunkte Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben der von der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) geforderte Datenschnitt vom 18. Februar 2021 und für die weiteren Endpunkte der laut Studienprotokoll geplante 1. Datenschnitt vom 3. Juli 2020 herangezogen.

<u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u>

<u>Mortalität</u>

Der pharmazeutische Unternehmer legt keine Daten zum Gesamtüberleben vor.

Der pharmazeutische Unternehmer begründet sein Vorgehen damit, dass die erste Interimsanalyse (Datenschnitt 3. Juli 2020) für das Gesamtüberleben an die Interimsanalyse für den primären Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS) gekoppelt und vom Erreichen der geplanten Ereigniszahl des DFS abhängig war. Da zur ersten Interimsanalyse als auch zum von EMA geforderten Datenschnitt (18. Februar 2021) die geplanten Ereigniszahlen und das vorgegebene Signifikanzniveau nicht erreicht wurden, wurden die Daten zum Gesamtüberleben für den pharmazeutischen Unternehmer nicht entblindet.

Laut Aussagen des IQWiG ist die nicht erfolgte Entblindung der Daten zum Gesamtüberleben nicht vollständig nachvollziehbar, da in die Rezidivrate auch das Ereignis „Tod ohne Rezidiv“ eingeht, wofür entblindete Daten pro Behandlungsarm vorliegen.

Das Vorgehen seitens des pharmazeutischen Unternehmers wird daher kritisch gesehen. Daten zum Gesamtüberleben werden bei der Beurteilung des Zusatznutzens von Nivolumab in der hier vorliegenden Therapiesituation als besonders relevant erachtet. Eine Bewertung des Endpunktes aufgrund des Vorgehens des pharmazeutischen Unternehmers ist jedoch nicht möglich.

Morbidität

Rezidive

Der Endpunkt Rezidive, operationalisiert als Rezidivrate, beschreibt den Anteil an Patienten mit einem Rezidivereignis oder Tod zum entsprechenden Datenschnitt (Ereignisrate). In dem Endpunkt DFS wird zusätzlich auch die Zeit bis zu dem Ereignis (Rezidiv oder Tod) berücksichtigt (Ereigniszeitanalyse).

Der kombinierte Endpunkt Rezidive umfasst folgende Einzelkomponenten:

- Lokalrezidiv
- Regionäres Rezidiv
- Fernmetastasen
- Tod ohne Rezidiv

Rezidive (Ereignisrate)

Für die Rezidivrate zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Das Ausmaß dieses Effektes wird als eine Verbesserung im therapierelevanten Nutzen beurteilt. Zum Zeitpunkt des herangezogenen Datenschnittes war bei 50,4 % der Patientinnen und Patienten im Nivolumab-Arm und bei 65,3 % der Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm ein Rezidiv aufgetreten. Der Endpunkt Rezidivrate umfasst die gleichen Einzelkomponenten und somit die gleichen Rezidivereignisse sowie Todesfälle vor Rezidivereignis als weitere Komponente wie der Endpunkt DFS.

Krankheitsfreies Überleben (DFS)

Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten positiven Effekt für Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, der als eine klinische Verbesserung bewertet wird.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Rezidiven wird ein positiver Effekt von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten festgestellt.

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer für diesen Endpunkt Responderanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um jeweils ≥ 7, ≥ 10 bzw. ≥ 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert vor.

Es zeigt sich für keine der vorgelegten Auswertungen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Ein Zusatznutzen von Nivolumab für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) ist nicht belegt.

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 ECS, aber nicht mehr der vollständige FACT-E, erhoben wurde, werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Responderanalysen des FACT-E Gesamtscore, operationalisiert als Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15 Punkte, herangezogen.

Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Ein Zusatznutzen von Nivolumab für den Endpunktkategorie Lebensqualität (EQ-5D-VAS) ist nicht belegt.

Nebenwirkungen

Die Erhebung der Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen erfolgte bis 100 Tage nach Behandlungsende.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

In der Studie CA209-577 haben im Interventionsarm 96,1 % der Patientinnen und Patienten ein unerwünschtes Ereignis erfahren, im Vergleichsarm waren es 92,7 % der Patientinnen und Patienten. Diese werden ausschließlich ergänzend dargestellt.

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

Für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten.

Abbruch wegen UE

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

Spezifische UE

Es zeigen sich für Nivolumab statistisch signifikante Nachteile hinsichtlich der spezifischen UE. Im Detail liegen Nachteile hinsichtlich der Endpunkte Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs) sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) vor. Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Zusammenfassend lässt sich wegen des negativen Effektes bei den Therapieabbrüchen aufgrund von UE ein Nachteil für die Behandlung mit Nivolumab feststellen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse liegen im Detail Nachteile für Nivolumab vor.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab liegen aus der Studie CA209-577 Ergebnisse im Vergleich zu beobachtendem Abwarten zur Morbidität (Gesundheitszustand), Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen vor.

Für die Endpunktkategorie Mortalität wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Daten aus der Studie CA209-577 vorgelegt. Daten zum Gesamtüberleben werden bei der Beurteilung des Zusatznutzens von Nivolumab in der hier vorliegenden Therapiesituation jedoch als besonders relevant angesehen. Aufgrund der fehlenden Daten zum Gesamtüberleben verbleiben aufgrund eines möglichen nachteiligen Effektes von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten Unsicherheiten.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich für Nivolumab hinsichtlich der Rezidivrate und dem krankheitsfreien Überleben statistisch signifikante Vorteile gegenüber beobachtendem Abwarten. Die Vermeidung von Rezidiven ist in Anbetracht des vorliegenden grundsätzlich kurativen Therapieanspruches patientenrelevant.

Ein Zusatznutzen von Nivolumab für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ist nicht belegt.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, beurteilt mit dem FACT-E Gesamtscore, ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Bei den Nebenwirkungen wird für den Endpunkt Abbruch wegen UE ein Nachteil von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten festgestellt. Im Detail zeigen sich zudem Nachteile für Nivolumab bei den spezifischen UE. In der Kategorie Nebenwirkungen sind somit insgesamt nachteilige Effekte von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten festzustellen.

In der Gesamtbetrachtung steht dem positiven Effekt bei den Rezidiven ein Nachteil bei den Nebenwirkungen gegenüber. Der Nachteil in der Kategorie Nebenwirkungen stellt den positiven Effekt hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven insgesamt nicht infrage. Aufgrund der fehlenden Daten zum Gesamtüberleben und den sich hieraus ergebenden Unsicherheiten, lässt sich der Zusatznutzen von Nivolumab jedoch nicht quantifizieren.

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 Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

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

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt Rezidive als niedrig eingestuft. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Insgesamt wird für die Aussagesicherheit ein Hinweis abgeleitet.

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur vorliegenden Nutzenbewertung von Nivolumab findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt:

Aufgrund der fehlenden Ergebnisse zum Gesamtüberleben ist die Aussagekraft limitiert und es verbleiben Unsicherheiten.

Da weitere klinische Daten aus der Studie CA209-577 erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sind, ist es gerechtfertigt die Geltungsdauer des vorliegenden Beschlusses zeitlich zu befristen.

Auflage der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung von Nivolumab nach Fristablauf sind im Dossier die Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie CA209-577 bis zum 1. Oktober 2024 vorzulegen. Bis zum Zeitpunkt des Befristungsablaufs sollen die Daten des finalen Datenschnitts nach dem Eintreten von 460 Ereignissen beim Gesamtüberleben vorgelegt werden. Sofern die finalen Daten zum Zeitpunkt des Befristungsablaufes noch nicht zur Verfügung stehen, sind dem G-BA die Daten einer aktuellen Interimsanalyse, die nicht älter

als 6 Monate ist, zu allen patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie CA209-577 vorzulegen.

Eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. Oktober 2024 wird als angemessen erachtet.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Nivolumab erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Nivolumab im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Nivolumab aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.5 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Nivolumab. 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.

Für die Nutzenbewertung von Nivolumab liegen aus der Studie CA209-577 Daten zur Morbidität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen vor.

Für die Endpunkt Gesamtüberleben wurden keine Daten vorgelegt. Diese werden bei der Beurteilung des Zusatznutzens in der hier vorliegenden Therapiesituation jedoch als besonders relevant erachtet.

Für die Endpunkte Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben zeigen sich für Nivolumab statistisch signifikante Vorteile gegenüber beobachtendem Abwarten. Die Vermeidung von Rezidiven ist in Anbetracht des vorliegenden grundsätzlich kurativen Therapieanspruches patientenrelevant.

Ein Zusatznutzen von Nivolumab für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) und für die Lebensqualität (FACT-E Gesamtscore) ist nicht belegt.

Bei den Nebenwirkungen sind hinsichtlich des Endpunkts Abbruch wegen UE und im Detail bei den spezifischen UE Nachteile von Nivolumab festzustellen. Keine Unterschiede zeigen sich für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4). In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich somit insgesamt nachteilige Effekte von Nivolumab.

In der Gesamtbetrachtung steht dem positiven Effekt bei den Rezidiven ein Nachteil bei den Nebenwirkungen gegenüber. Der Nachteil bei den Nebenwirkungen stellt den positiven Effekt hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven insgesamt nicht infrage. Aufgrund der fehlenden Daten zum Gesamtüberleben und den sich hieraus ergebenden Unsicherheiten, lässt sich der Zusatznutzen von Nivolumab jedoch nicht quantifizieren.

In der Gesamtbewertung wird daher für Nivolumab ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.

Aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzial bei den Endpunkten Rezidive und Therapieabbrüche wird für die Aussagesicherheit ein Hinweis abgeleitet.

Der Beschluss ist für diese Patientengruppe bis zum 1. Oktober 2024 befristet.

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. Die Angaben sind mit Unsicherheiten behaftet. 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 2021 gegenüber dem Jahr 2018 abweichen. Ferner enthält die Spanne eine unbekannte Anzahl an Patientinnen und Patienten mit ≥ 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: 2. Februar 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nivolumab darf nur durch in der Therapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom 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 Zulassungsbehörde hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers für Angehörige von Gesundheitsberufen sowie Patientinnen und Patienten eine Patientenkarte zur Verfügung zu stellen. Die Patientenkarte enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Nivolumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen. Die verordnenden Ärztinnen und Ärzte müssen die Risiken einer Therapie mit Nivolumab mit den Patientinnen und Patienten besprechen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2022).

Behandlungsdauer:

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

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ 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 / Anwen-dung	Dosis/ Patientin bzw. Patient / Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirk-stärke/ Behandlungstag	Behand-lungstage/ 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	16,0 x 120 mg
	oder				
	480 mg	480 mg	4 x 120 mg	4,0	16,0 x 120 mg
Folgebehandlung (ab Woche 17)	480 mg	480 mg	4 x 120 mg	9,0	36,0 x 120 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a 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.

Bezeichnung der Therapie	Packungs-größe	Kosten (Apotheken-abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie-bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab 120 mg	1 IFK	1 546,93 €	1,77 €	85,05 €	1 460,11 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2022

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, waren 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 Abs. 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 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € 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.

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 25. Mai 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 24. August 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Nivolumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. August 2021 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 29. November 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Dezember 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Januar 2022 statt.

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 Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. Februar 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Februar 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. Mai 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. Januar 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung

Unterausschuss Arzneimittel	10. Januar 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung,
AG § 35a	19. Januar 2022 2. Februar 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. Februar 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. Februar 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. Februar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

5. 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)

Vom 17. Februar 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Februar 2022 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 6. Januar 2022 (BAnz AT 09.03.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Nivolumab gemäß dem Beschluss vom 20. Januar 2022 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Nivolumab

Beschluss vom: 17. Februar 2022
In Kraft getreten am: 17. Februar 2022
BAnz AT 22.03.2022 B3

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 17. Februar 2022):

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:

Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:[1]

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	↑↑	Vorteil bei den Rezidiven.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteil im Abbruch wegen UE und 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 für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

Studie CA209-577: Nivolumab vs. Placebo („Beobachtendes Abwarten“)
Studiendesign: RCT, randomisiert, doppelblind

Mortalität

Endpunkt	**Nivolumab**		**Placebo („Beobachtendes Abwarten”)**		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD)[a]
Mortalität					
Gesamtüberleben	Es liegen keine Daten vor.				

[1] Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-108) sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Rezidive					
Rezidivrate [b]	532	– *268 (50,4)*	262	– *171 (65,3)*	RR: 0,77 [0,69; 0,87] [c] < 0,001[d]
Lokalrezidiv	532	– *36 (6,8)*	262	– *23 (8,8)*	–
Regionäres Rezidiv	532	– *34 (6,4)*	262	– *25 (9,5)*	–
Fernmetastasen	532	– *169 (31,8)*	262	– *113 (43,1)*	–
Tod ohne Rezidiv	532	– *29 (5,5)*	262	– *10 (3,8)*	–
Krankheitsfreies Überleben [b]	532	22,41 [16,95; 33,64] *268 (50,4)*	262	10,35 [8,31; 13,93] *171 (65,3)*	0,67 [0,55; 0,81] < 0,001 AD=12,06 Monate
Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung)					
≥ 7 Punkte	532	39,10 [34,46; n. b.] *135 (25,4)*	262	n. e. [32,62; n. b.] *62 (23,7)*	1,03 [0,76; 1,40] 0,838
≥ 10 Punkte	532	39,10 [34,46; n. b.] *122 (22,9)*	262	n. e. [32,62; n. b.] *56 (21,4)*	1,05 [0,76; 1,45] 0,762
≥ 15 Punkte	532	39,10 [36,47; n. b.] *85 (16,0)*	262	n. e. [35,61; n. b.] *37 (14,1*)	1,11 [0,75; 1,64] 0,607 [e]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung					
FACT-E Gesamtscore 15 % der Skalenspannweite	532	n. e. [n. b.; n. b.] *38 (7,1)*	262	n. e. [n. b.; n. b.] *20 (7,6)*	0,98 [0,57; 1,68] 0,933 [e]
EWB (ergänzend dargestellt)	532	16, 95 [16,13; n. b.] *84 (15,8)*	262	n. e. [15,74; n. b.] *36 (13,7)*	1,22 [0,82; 1,81]

SWB (ergänzend dargestellt)	532	n. e. [n. b.; n. b.] *64 (12,0)*	262	n. e. [15,70; n. b.] *32 (12,2)*	0,98 [0,64; 1,52]
PWB (ergänzend dargestellt)	532	n. e. [15,90; n. b.] *80 (15,0)*	262	n. e. [15,74; n. b.] *39 (14,9)*	1,07 [0,73; 1,57]
FWB (ergänzend dargestellt)	532	16,43 [16,13; n. b.] *81 (15,2)*	262	n. e. [16,13; n. b.] *36 (13,7)*	1,09 [0,73; 1,62]
ECS (ergänzend dargestellt)	k. A. [f]				

Nebenwirkungen

Endpunkt	**Nivolumab**		**Placebo („Beobachtendes Abwarten")**		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert [g]
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	532	511 (96,1)	260	241 (92,7)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	532	173 (32,5)	260	81 (31,2)	0,99 [0,82; 1,21] 0,961
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	532	214 (40,2)	260	94 (36,2)	1,04 [0,87; 1,23] 0,736
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	532	73 (13,7)	260	15 (5,8)	2,38 [1,39; 4,06] < 0,001

Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt)	532	375 (70,5)	260	142 (54,6)	–
Immunvermittelte SUEs	532	34 (6,4)	260	8 (3,1)	2,08 [0,98; 4,42] 0,052
Immunvermittelte schwere UEs	532	48 (9,0)	260	14 (5,4)	1,68 [0,94; 2,98] 0,078
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs)	532	40 (7,5)	260	8 (3,1)	2,44 [1,16; 5,14] 0,014
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs)	532	17 (3,2)	260	2 (0,8)	4,15 [0,97; 17,85] 0,037

a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
b Es werden die Daten des 2. Datenschnittes (18.02.2021) herangezogen
c basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel Methode stratifiziert nach PD-L1-Status (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt/nicht auswertbar), Pathologischer Lymphknoten-Status (positiv [≥ ypN1], negativ [ypN0]) und Histologie (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom) gemäß IRT
d Berechnung des IQWiG (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode])
e p-Wert aus Cox-Modell, stratifiziert nach PD-L1-Status (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt/nicht auswertbar), Pathologischer Lymphknoten-Status (positiv [≥ ypN1], negativ [ypN0]) und Histologie (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom) mit dem Baseline-Wert als Kovariate
f Der pU legt für diese Subskala keine Auswertungen zur 2. Folgevisite vor
g Berechnung des IQWiG von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, [CSZ-Methode]). Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden

Verwendete Abkürzungen:
AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); ECS = Ösophaguskarzinom-spezifische Subskala (Esophageal Cancer Subscale); EWB = Emotionales Wohlbefinden (Emotional Well-Being); FACT-E = Functional Assessment of Cancer Therapy – Esophageal; FWB = Funktionales Wohlbefinden (Functional Well-Being); HR = Hazard Ratio; IRT = Interactive Response Technology; k. A. = keine Angabe; 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; RR = relatives Risiko; PWB = Körperliches Wohlbefinden (Physical Well-Being); SOC = Systemorganklasse; SWB = Soziales Wohlbefinden (Social Well-Being); SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus

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

ca. 590 - 860 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: 2. Februar 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nivolumab darf nur durch in der Therapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom 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 Zulassungsbehörde hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers für Angehörige von Gesundheitsberufen sowie Patientinnen und Patienten eine Patientenkarte zur Verfügung zu stellen. Die Patientenkarte enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Nivolumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen. Die verordnenden Ärztinnen und Ärzte müssen die Risiken einer Therapie mit Nivolumab mit den Patientinnen und Patienten besprechen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten[2]/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab	
Initiale Behandlung (Woche 1-16)	23 361,76 €
Folgebehandlung (ab Woche 17)	52 563,96 €
Initiale Behandlung + Folgebehandlung gesamt	75 925,72 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. März 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit	71 €	1	8,0	568 €

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

(Initiale Behandlung im 14-Tage-Zyklus)	monoklonalen Antikörpern				
Nivolumab (Initiale Behandlung im 28-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	4,0	284 €
Nivolumab (Folgebehandlung im 28-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	9,0	639 €
Gesamt					923 € - 1 207 €

II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 17. Februar 2022 in Kraft.

2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Oktober 2024 befristet.

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

Berlin, den 17. Februar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses 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)

Vom 17. Februar 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Februar 2022 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 6. Januar 2022 (BAnz AT 09.03.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Nivolumab gemäß dem Beschluss vom 20. Januar 2022 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Nivolumab

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 17. Februar 2022):

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:

   Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

   Studienergebnisse nach Endpunkten:[1]

[1] Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-108), sofern nicht anders indiziert.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	↑↑	Vorteil bei den Rezidiven.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteil im Abbruch wegen UE und 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 für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

Studie CA209-577: Nivolumab vs. Placebo („Beobachtendes Abwarten")

Studiendesign: RCT, randomisiert, doppelblind

Mortalität

	Nivolumab		Placebo („Beobachtendes Abwarten")		Intervention vs. Kontrolle
Endpunkt	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD)[a]
Mortalität					
Gesamtüberleben	Es liegen keine Daten vor.				
Morbidität					
Rezidive					
Rezidivrate[b]	532	– *268 (50,4)*	262	– *171 (65,3)*	RR: 0,77 [0,69; 0,87][c] < 0,001[d]
Lokalrezidiv	532	– *36 (6,8)*	262	– *23 (8,8)*	–
Regionäres Rezidiv	532	– *34 (6,4)*	262	– *25 (9,5)*	–
Fernmetastasen	532	– *169 (31,8)*	262	– *113 (43,1)*	–
Tod ohne Rezidiv	532	– *29 (5,5)*	262	– *10 (3,8)*	–
Krankheitsfreies Überleben[b]	532	22,41 [16,95; 33,64] *268 (50,4)*	262	10,35 [8,31; 13,93] *171 (65,3)*	0,67 [0,55; 0,81] < 0,001 AD = 12,06 Monate
Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung)					
≥ 7 Punkte	532	39,10 [34,46; n. b.] *135 (25,4)*	262	n. e. [32,62; n. b.] *62 (23,7)*	1,03 [0,76; 1,40] 0,838
≥ 10 Punkte	532	39,10 [34,46; n. b.] *122 (22,9)*	262	n. e. [32,62; n. b.] *56 (21,4)*	1,05 [0,76; 1,45] 0,762

Endpunkt	Nivolumab N	Nivolumab Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	Placebo („Beobachtendes Abwarten") N	Placebo („Beobachtendes Abwarten") Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	Intervention vs. Kontrolle Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD)[a]
≥ 15 Punkte	532	39,10 [36,47; n. b.] *85 (16,0)*	262	n. e. [35,61; n. b.] *37 (14,1)*	1,11 [0,75; 1,64] 0,607[e]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung					
FACT-E Gesamtscore 15 % der Skalenspannweite	532	n. e. [n. b.; n. b.] *38 (7,1)*	262	n. e. [n. b.; n. b.] *20 (7,6)*	0,98 [0,57; 1,68] 0,933[e]
EWB (ergänzend dargestellt)	532	16,95 [16,13; n. b.] *84 (15,8)*	262	n. e. [15,74; n. b.] *36 (13,7)*	1,22 [0,82; 1,81]
SWB (ergänzend dargestellt)	532	n. e. [n. b.; n. b.] *64 (12,0)*	262	n. e. [15,70; n. b.] *32 (12,2)*	0,98 [0,64; 1,52]
PWB (ergänzend dargestellt)	532	n. e. [15,90; n. b.] *80 (15,0)*	262	n. e. [15,74; n. b.] *39 (14,9)*	1,07 [0,73; 1,57]
FWB (ergänzend dargestellt)	532	16,43 [16,13; n. b.] *81 (15,2)*	262	n. e. [16,13; n. b.] *36 (13,7)*	1,09 [0,73; 1,62]
ECS (ergänzend dargestellt)	k. A.[f]				

Nebenwirkungen

Endpunkt	Nivolumab N	Nivolumab Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Placebo („Beobachtendes Abwarten") N	Placebo („Beobachtendes Abwarten") Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI] p-Wert[g]
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	532	511 (96,1)	260	241 (92,7)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	532	173 (32,5)	260	81 (31,2)	0,99 [0,82; 1,21] 0,961
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	532	214 (40,2)	260	94 (36,2)	1,04 [0,87; 1,23] 0,736
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	532	73 (13,7)	260	15 (5,8)	2,38 [1,39; 4,06] < 0,001

Endpunkt	Nivolumab N	Nivolumab Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Placebo („Beobachtendes Abwarten") N	Placebo („Beobachtendes Abwarten") Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI] p-Wert[9]
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt)	532	375 (70,5)	260	142 (54,6)	–
Immunvermittelte SUEs	532	34 (6,4)	260	8 (3,1)	2,08 [0,98; 4,42] 0,052
Immunvermittelte schwere UEs	532	48 (9,0)	260	14 (5,4)	1,68 [0,94; 2,98] 0,078
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs)	532	40 (7,5)	260	8 (3,1)	2,44 [1,16; 5,14] 0,014
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs)	532	17 (3,2)	260	2 (0,8)	4,15 [0,97; 17,85] 0,037

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

b Es werden die Daten des 2. Datenschnittes (18.02.2021) herangezogen

c Basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel Methode stratifiziert nach PD-L1-Status (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt/nicht auswertbar), Pathologischer Lymphknoten-Status (positiv [≥ ypN1], negativ [ypN0]) und Histologie (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom) gemäß IRT

d Berechnung des IQWiG (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode])

e p-Wert aus Cox-Modell, stratifiziert nach PD-L1-Status (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt/nicht auswertbar), Pathologischer Lymphknoten-Status (positiv [≥ ypN1], negativ [ypN0]) und Histologie (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom) mit dem Baseline-Wert als Kovariate

f Der pU legt für diese Subskala keine Auswertungen zur 2. Folgevisite vor

g Berechnung des IQWiG von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, [CSZ-Methode]). Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); ECS = Ösophaguskarzinom-spezifische Subskala (Esophageal Cancer Subscale); EWB = Emotionales Wohlbefinden (Emotional Well-Being); FACT-E = Functional Assessment of Cancer Therapy – Esophageal; FWB = Funktionales Wohlbefinden (Functional Well-Being); HR = Hazard Ratio; IRT = Interactive Response Technology; k. A. = keine Angabe; 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; RR = relatives Risiko; PWB = Körperliches Wohlbefinden (Physical Well-Being); SOC = Systemorganklasse; SWB = Soziales Wohlbefinden (Social Well-Being); SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus

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

   ca. 590 – 860 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: 2. Februar 2022):

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

   Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nivolumab darf nur durch in der Therapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom 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 Zulassungsbehörde hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers für Angehörige von Gesundheitsberufen sowie Patientinnen und Patienten eine Patientenkarte zur Verfügung zu stellen. Die Patientenkarte enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Nivolumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen. Die verordnenden Ärztinnen und Ärzte müssen die Risiken einer Therapie mit Nivolumab mit den Patientinnen und Patienten besprechen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten[2]/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab	
Initiale Behandlung (Woche 1 – 16)	23 361,76 €
Folgebehandlung (ab Woche 17)	52 563,96 €
Initiale Behandlung + Folgebehandlung gesamt	75 925,72 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. März 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Nivolumab (Initiale Behandlung im 14-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	8,0	568 €
Nivolumab (Initiale Behandlung im 28-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	4,0	284 €
Nivolumab (Folgebehandlung im 28-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	9,0	639 €
Gesamt					923 € – 1 207 €

II.

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 17. Februar 2022 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Oktober 2024 befristet.

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

Berlin, den 17. Februar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

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

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 24. August 2021 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. Dezember 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

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 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 Ärztegesellschaften 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

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, vorbehandelte Patienten, Adjuvanz)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.12.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.12.2021
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-09-01-D-728)

Modul 1
(pdf 395,60 kB)

Modul 2
(pdf 691,70 kB)

Modul 3
(pdf 1,39 MB)

Modul 4
(pdf 7,85 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
(pdf 2,72 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 (siehe Abschnitt 5.1).

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 2021

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 Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.12.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG
(pdf 874,15 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.12.2021
- Mündliche Anhörung: 10.01.2022

Bitte melden Sie sich bis zum 03.01.2022 **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:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(doc 57,50 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 Ärztegesellschaften 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 **22.12.2021** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Nivolumab - 2021-09-01-D-728*). 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 beigefügt 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 wird am 10.01.2022 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.01.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Februar 2022). 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 (Beschlussfassung wird vorbereitet)
Verfahren vom 01.08.2021 (Beschlussfassung wird vorbereitet)
Verfahren vom 01.12.2021 (Verfahren nach § 35a SGB V begonnen)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11. Januar 2022 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Nivolumab

Ablauf

1) **Allgemeine Aspekte**

2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]**

3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit[1] des Zusatznutzens**

4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**

5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

6) **Therapiekosten, auch im Vergleich[1] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

[1]Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	22.12.2021
DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie), AIO (Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft), DEGRO (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie), DGVS (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten)	22.12.2021
Roche Pharma AG	15.12.2021
MSD Sharp & Dohme GmbH	20.12.25021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.12.2021

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						
Frau Dr. Kupas	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Rupp	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Laue	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Ehrhart	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie), AIO (Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft), DEGRO (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie), DGVS (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten)						
Herr Prof. Dr. Möhler	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Prof. Dr. Stahl	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Roche Pharma AG						
Herr Enderlein	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Märtl	ja	nein	nein	nein	nein	ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Herr Priv. – Doz. Dr. Kruger	ja	Ja	nein	nein	ja	nein
Frau Dr. Pointner	ja	ja	nein	nein	nein	nein

vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	ja	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. Dezember 2021
Stellungnahme zu	Nivolumab/OPDIVO® im Anwendungsgebiet P, als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung der Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neo-adjuvanter Chemoradiotherapie. (Vorgangsnummer 2021-09-01-D-728) IQWiG-Berichte – Nr. 1249, Dossierbewertung, A21-108, Version 1.0, 29.11.2021
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)
<u>Einleitung</u> Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich auf die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Nivolumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung der Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie (CRT) (1). Als Ösophaguskarzinome werden alle malignen epithelialen Tumore der Speiseröhre bezeichnet. Ebenfalls befinden sich im Anwendungsgebiet Patienten mit Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs. Die Prognose des Ösophaguskarzinoms ist für Plattenepithel- wie für Adenokarzinome gleichermaßen schlecht (2). Mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 24–26 % und 10-Jahres-Überlebensrate von 21 % über alle Tumorstadien hinweg gehört das Ösophaguskarzinom zu den Krebserkrankungen mit einer sehr ungünstigen Prognose (3). Bei den Patienten im Anwendungsgebiet erfolgte nach neoadjuvanter CRT eine R0-Resektion. Sie weisen jedoch eine pathologische Resterkrankung auf, d.h. trotz initialer multimodaler Therapie befinden sich im Resektat noch Primärtumor (ypT+) und/oder Lymphknotenmetastasen (ypN+). Die Patienten zeigen somit keine pathologische Komplettremission (pCR, Pathological Complete Response; ypT0N0) und besitzen folglich ein erhöhtes Rezidivrisiko. Vor Nivolumab gab es für diese Patienten keine Zulassung oder Empfehlung für eine medikamentöse oder nicht-medikamentöse adjuvante	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Behandlung. Die Leitlinienempfehlungen beschränken sich daher auf beobachtendes Abwarten im Rahmen der Tumornachsorge, u.a. mit dem Ziel, auftretende Rezidive frühzeitig zu erkennen. Rezidive treten bei einem Drittel (34 %) der Patienten mit pathologischer Resterkrankung auf (4). Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) „Beobachtendes Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) bestimmt (5, 6). Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) folgt der Festsetzung des G-BA bezüglich der ZVT. Alle Analysen der patientenrelevanten Endpunkte im Rahmen des Dossiers basieren auf dem 1. Datenschnitt vom 03. Juli 2020 (Interimsanalyse des primären Endpunkts „Krankheitsfreies Überleben“ [DFS, Disease-Free Survival]). Bedingt durch das positive Ergebnis zum DFS wurde die Interimsanalyse nachfolgend als finale Analyse betrachtet. Auf Verlangen der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA, European Medicines Agency) wurde am 18. Februar 2021 eine zusätzliche ad-hoc Analyse wegen längerer Beobachtungsdauer zum DFS durchgeführt. Die Behandlung mit Nivolumab zeigt in der Studie CA209-577 hinsichtlich des primären Endpunkts DFS einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Nivolumab (1. Datenschnitt: Hazard Ratio [HR] = 0,69 [95 %-Konfidenzintervall [KI]: 0,56; 0,85], p = 0,0003), welcher mit zunehmender Beobachtungsdauer noch deutlicher wurde (HR = 0,67 [95 %-KI: 0,55; 0,81], p < 0,0001). Das mediane DFS war unter Nivolumab doppelt so lange wie im Kontrollarm (1. Datenschnitt: 22,41 Monate	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
[95 %-KI: 16,62; 34,00] vs. 11,04 Monate [95 %-KI: 8,34; 14,32]). Dieser Vorteil konnte im Rahmen der zusätzlichen ad-hoc Analyse bestätigt werden. Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird im Rahmen der adjuvanten Behandlung ein kurativer Therapieansatz verfolgt. Dennoch können im weiteren Verlauf Rezidive auftreten. Ein Rezidiv bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Das Auftreten eines Rezidivs (gemessen in der Studie CA209-577 über den Endpunkt DFS) stellt demnach einen zentralen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Der Gesundheitszustand sowie die Lebensqualität (gemessen mittels European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions - Visual Analog Scale [EQ-5D-VAS] und Functional Assessment of Cancer Therapy - Esophageal [FACT-E]) wurden über den gesamten Therapieverlauf unter Nivolumab erhalten. Es zeigte sich weder in der Hauptanalyse hinsichtlich der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung noch in den Sensitivitätsanalysen statistisch signifikante Unterschiede gegenüber Placebo. Dies ist besonders hervorzuheben, da im Kontrollarm Placebo gegeben wurde. Trotz Gabe eines hoch-potenten, aktiven Medikaments wurde der Gesundheitszustand über den gesamten Therapieverlauf erhalten, was darauf hinweist, dass die adjuvante Therapie mit Nivolumab zu keinen relevanten, spürbaren zusätzlichen Belastungen für den Gesundheitszustand und der Lebensqualität der Patienten führt.	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Weder hinsichtlich unerwünschter Ereignisse (UE) jeglichen Grades noch für schwere UE (UE ≥ Grad 3) oder das Auftreten schwerwiegender UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Nivolumab-Arm und dem Kontrollarm. Im Nivolumab-Arm kam es bei 73 Patienten (13,7 %) und im Kontrollarm bei 15 Patienten (5,8 %) zum Therapieabbruch wegen UE. Damit zeigt sich einzig für das Risiko für einen Therapieabbruch wegen UE ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Kontrollarms. Da die ZVT jedoch keine aktive Therapie, sondern beobachtendes Abwarten ist, stellt dies für die Patienten gegenüber der ZVT keinen Nachteil dar, wenn diese die Therapie abbrechen müssen. Der Unterschied in den Abbrüchen wegen UE ist also immanent durch die Verwendung einer aktiven Therapie und stellt den beträchtlichen Vorteil des DFS nicht in Frage, da auch Patienten, die vorzeitig abbrechen, von der Therapie profitieren können. Auch die spezifischen schweren UE zuungunsten von Nivolumab führten nur in Einzelfällen zu Therapieabbrüchen (3 Patienten [0,6 %] aufgrund von Infektionen und parasitären Erkrankungen und bei keinem Patienten [0,0 %] mit einer Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems unter Nivolumab). Nivolumab stellt somit die einzige zugelassene, wirksame und gut verträgliche medikamentöse Therapieoption für das vorliegende Anwendungsgebiet dar. **Zusammenfassung der Stellungnahme zur Nutzenbewertung**	siehe Anmerkungen spezifische Aspekte

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bewertet den Zusatznutzen von Nivolumab in der vorliegenden Indikation gegenüber der ZVT beobachtendes Abwarten mit einem Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Begründet wird das Ausmaß des Zusatznutzens seitens des IQWiG durch einen positiven Effekt für den Endpunkt „Rezidive“, welchem negative Effekte in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen (Nachteile im Endpunkt Abbruch wegen UE sowie für zwei spezifische schwere UEs) gegenüberstehen. Zusammen mit den sich ergebenden Unsicherheiten aufgrund der zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht vorliegenden Daten zum Gesamtüberleben (OS, Overall Survival), stuft das IQWiG das Ausmaß des Zusatznutzens insgesamt von „beträchtlich“ auf „gering“ herab. Diese Sicht teilt BMS nicht. Nivolumab zeigte im Vergleich zum Kontrollarm in der Studie CA209-577 eine beträchtliche Verlängerung des DFS und ein statistisch signifikant verringertes Risiko ein DFS-Ereignis zu erleiden. Ein DFS-Ereignis stellt in der vorliegenden adjuvanten Behandlungssituation mit Ziel einer Heilung einen entscheidenden patientenrelevanten Endpunkt dar. Eine Herabstufung des Zusatznutzens aufgrund gegenwärtig noch nicht vorliegender OS-Daten ist daher nicht sachgerecht. Die Lebensqualität und der Gesundheitszustand der Patienten werden durch die adjuvante Therapie mit Nivolumab nicht beeinträchtigt. Diese positiven Effekte unter Nivolumab werden ohne Auftreten neuer Risiken bei einem bekannten Sicherheitsprofil von Nivolumab erzielt.	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vor dem Hintergrund der kurativen Therapiesituation bewertet BMS den **Zusatznutzen** der adjuvanten Therapie mit Nivolumab für die Patienten im Anwendungsgebiet mit pathologischer Resterkrankung und damit einem erhöhten Risiko für Rezidive gegenüber der ZVT „Beobachtendes Abwarten“ als **beträchtlich**. Zu folgenden spezifischen Aspekten wird im weiteren Abschnitt seitens BMS Stellung genommen: • Auswertungen zum OS • Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E – FACT-G, FACT-G7, ECS • Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung – Anteile an Patienten mit mehreren Messwerten (EQ-5D-VAS, FACT-E) • Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite als Respon-seschwelle • Verträglichkeit • Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 5, Absatz 2ff S. 7, Absatz 7 S. 16, Absatz 3ff S. 32 Absatz 4 S. 33, Absatz 1 S. 36 Tabelle 17	**<u>Auswertungen zum OS</u>** Das IQWiG bemängelt, dass seitens BMS für die onkologische Fragestellung des zugrundeliegenden Anwendungsgebietes keine Daten zum OS vorgelegt wurden. Das IQWiG kommentiert, dass BMS lediglich für den 1. Datenschnitt eine Begründung für die fehlende Vorlage der OS-Daten vorlegt, jedoch nicht für den Zeitpunkt der von der EMA verlangten zusätzlichen ad-hoc Analyse zum DFS. Aus Sicht des IQWiG ist die Aussage von BMS bezüglich der nicht erfolgten Entblindung der OS-Daten nicht vollständig nachvollziehbar, da ebenfalls in die Rezidivrate das Ereignis „Tod ohne Rezidiv“ (Endpunkt DFS) inkludiert ist und hierfür entblindete Daten je Behandlungsarm vorliegen. Das IQWiG kommt zur Schlussfolgerung, dass die sich daraus ergebenden Unsicherheiten die Ableitung des Zusatznutzens beeinflussen. **Stellungnahme BMS** Gemäß statistischem Analyseplan für die Zulassungsstudie CA209-577 war die 1. Interimsanalyse für das OS an die Interimsanalyse für den primären Endpunkt DFS gekoppelt und vom Erreichen der geplanten Ereigniszahl des DFS abhängig. Es wurde	<u>Mortalität</u> Der pharmazeutische Unternehmer legt keine Daten zum Gesamtüberleben vor. Der pharmazeutische Unternehmer begründet sein Vorgehen damit, dass die erste Interimsanalyse (Datenschnitt 3. Juli 2020) für das Gesamtüberleben an die Interimsanalyse für den primären Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS) gekoppelt und vom Erreichen der geplanten Ereigniszahl des DFS abhängig war. Da zur ersten Interimsanalyse als auch zum von EMA geforderten Datenschnitt (18. Februar 2021) die geplanten Ereigniszahlen und das vorgegebene Signifikanzniveau nicht erreicht wurden, wurden die Daten zum Gesamtüberleben für den pharmazeutischen Unternehmer nicht entblindet. Laut Aussagen des IQWiG ist die nicht erfolgte Entblindung der Daten zum Gesamtüberleben nicht vollständig nachvollziehbar, da in die Rezidivrate auch das Ereignis „Tod ohne Rezidiv“ eingeht, wofür entblindete Daten pro Behandlungsarm vorliegen.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 38, Absatz 3	erwartet, dass etwa 65,0 % der OS-Ereignisse zur Interimsanalyse des DFS beobachtet werden. Bei Datenbankschluss (DBL, Database lock) am 03. Juli 2020 (Zeitpunkt der Interimsanalyse zum DFS) lagen nur 49,6 % der insgesamt geplanten 460 OS-Ereignisse vor und das vorgegebene Signifikanzniveau von 0,003 wurde nicht erreicht. Daher wurden die Analysen zum OS, gemäß des Data Monitoring Committee (DMC) Charters, nicht für BMS freigegeben. Die vordefinierte 2. Interimsanalyse für das OS ist geplant, wenn 80 % der OS-Ereignisse beobachtet wurden. Zu dem durch die EMA geforderten DBL von Februar 2021 waren jedoch nur 64,3 % der insgesamt 460 OS-Ereignisse erreicht. Die vordefinierte 2. Interimsanalyse wird voraussichtlich im Laufe des Jahres 2022 erfolgen. Die finale Analyse für das OS findet voraussichtlich im 1. Quartal 2024 statt (wenn 460 OS-Ereignisse beobachtet werden). BMS hat sich verpflichtet, die Studienergebnisse bereitzustellen und zu veröffentlichen, sobald entweder die positive 2. Interims- oder die finale OS-Analyse erfolgt ist. Bis zu diesem Zeitpunkt werden die OS-Daten weiterhin unveröffentlicht bleiben, um die Integrität der Daten und der gesamten Studie zu bewahren. Auch gemäß der International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)-	Das Vorgehen seitens des pharmazeutischen Unternehmers wird daher kritisch gesehen. Daten zum Gesamtüberleben werden bei der Beurteilung des Zusatznutzens von Nivolumab in der hier vorliegenden Therapiesituation als besonders relevant erachtet. Eine Bewertung des Endpunktes aufgrund des Vorgehens des pharmazeutischen Unternehmers ist jedoch nicht möglich.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Guideline (ICH E9) ist es von herausragender Relevanz, die Verblindung während der Interimsanalyse aufrecht zu erhalten (*„The execution of an interim analysis should be a completely confidential process because unblinded data and results are potentially involved. All staff involved in the conduct of the trial should remain blind to the results of such analyses, because of the possibility that their attitudes to the trial will be modified and cause changes in the characteristics of patients to be recruited or biases in treatment comparisons."*) (7). Das DFS (nach Einschätzung des Prüfarztes) wurde definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des ersten Auftretens eines Rezidivs oder Tod, je nachdem, was zuerst auftritt. Als Teil des DFS-Endpunkts lagen nur begrenzte Informationen über Todesfälle vor. In der Analyse des DFS wurde nur das exakte Sterbedatum für jeden einzelnen Patienten berücksichtigt, um zu erfassen, welches Event zuerst auftrat, nicht jedoch die Zeit bis zum Versterben. Die in den DFS-Endpunkt einfließenden Informationen über die Zeit bis zum Versterben (3,8 % der Patienten starben ohne Rezidiv (8)) stellen jedoch nur einen kleinen Teil der gesamten OS-Daten dar. Daher besteht keine	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Möglichkeit, durch die Überprüfung des DFS auf das unverblindete OS-Ergebnis zu schließen. Das IQWiG kommentiert in der Nutzenbewertung zum vorliegenden laufenden Verfahren, dass sich basierend auf den vorliegenden Informationen (Ergebnisse zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, Folgetherapien etc.) allerdings keine Anhaltspunkte ergeben, welche für einen Nachteil von Nivolumab sprechen (9). BMS stimmt dieser Sichtweise zu. Ebenso erwartet die EMA mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit keinen nachteiligen Effekt (*„However, in view of the expected relatively short post recurrence survival time, and the known safety profile of nivolumab, a detrimental effect on OS is considered very unlikely and the provided updated DFS results are considered sufficient to support clinical benefit in the intended treatment setting.*“) (10). **<u>Vorgeschlagene Änderung:</u>** Aus den genannten Gründen liegen keine bewertbaren Analysen für das OS aus der Studie CA209-577 für die Patienten im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet vor. Die für die 2. Interimsanalyse geplante Anzahl an zu erzielenden OS-Ereignissen ist noch nicht erreicht, das wird im Jahr 2022 erwartet. Folglich konnten keine OS-Daten im Rahmen des Dossiers sowie in	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der vorliegenden Stellungnahme präsentiert werden. Darüber hinaus ist vor allem das DFS bzw. das Auftreten von Rezidiven im vorliegenden adjuvanten Setting von primärerer Patientenrelevanz, da dies den Übergang ins palliative Setting und damit das Scheitern der kurativen Option bedeutet. Die Heilung stellt somit das oberste Therapieziel dar, welches in dieser Studie über die Rezidive bzw. über den Endpunkt DFS abgebildet wird. Eine Herabstufung des Zusatznutzens, wie vom IQWiG vorgenommen, ist demnach nicht sachgerecht.	
S. 25 Absatz 2	**<u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E – FACT-G, FACT-G7, ECS</u>** Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden seitens des IQWiG die Auswertungen der beiden Messinstrumente für die Lebensqualität – Functional Assessment of Cancer Therapy-General 7-Item Version (FACT-G7) sowie die Ösophaguskarzinom-spezifische Subskala (ECS, Esophageal Cancer Subscale) – als nicht geeignet angesehen, um das komplexe Konstrukt der Lebensqualität abzubilden. Darüber hinaus wurden generell die Ergebnisse des Fragebogens Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) nicht einbezogen. Das IQWiG verwendete lediglich die Daten zum FACT-E Gesamtscore für die Darstellung der gesundheitsbezogenen 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 ECS, aber nicht mehr der vollständige FACT-E, erhoben wurde, werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Responderanalysen des FACT-E Gesamtscore, operationalisiert als Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15 Punkte, herangezogen. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Stellungnahme BMS Der krankheitsspezifische Fragebogen FACT-E stellt ein modulares Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar und besteht aus dem erkrankungsübergreifenden Fragebogen FACT-G, welcher um den ECS erweitert wird (11). Der FACT-E ist zusammengesetzt aus den 4 generischen Subskalen des FACT-G und der ECS, die aus 17 krankheitsspezifischen Fragen besteht und Beschwerden hinsichtlich des Schluckens, der Aussprache, Atmung, Mundtrockenheit, Nahrungsaufnahme, Schlafstörungen aufgrund von Husten, Magenschmerzen und Gewichtsverlust bewertet. Der vollständige FACT-E umfasst somit insgesamt 44 Fragen zur Bewertung der generellen und spezifischen Lebensqualität. Das Instrument ist an Patienten mit Ösophaguskarzinom oder Karzinom des gastroösophagealen Übergangs entwickelt und validiert worden (12-15). Der in onkologischen Indikationen häufig eingesetzte, standardisierte Fragebogen FACT-G ist aus 27 Fragen zu 4 Subskalen körperlichen Wohlbefinden (PWB, Physical Well-Being), sozialen Wohlbefinden (SWB, Social Well-Being), emotionalen Wohlbefinden (EWB, Emotional Well-Being) und funktionalen Wohlbefinden (FWB,	Ein Zusatznutzen von Nivolumab für den Endpunktkategorie Lebensqualität ist nicht belegt.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Functional Well-Being) zusammengesetzt (16). Das Instrument ist bei onkologischen Indikationen zuverlässig und valide (17). Der Fragebogen FACT-G7 besteht aus 7 Fragen des erkrankungsübergreifenden FACT-G und stellt damit eine verkürzte Variante des Fragebogens dar, der eine schnelle und akkurate Bewertung der generellen Lebensqualität bei Krebspatienten ermöglicht (18). Der Fragebogen zeigt eine belastbare Korrelation mit dem FACT-G Gesamtscore sowie den Domänen PWB und FWB (19). Das Instrument ist bei onkologischen Indikationen zuverlässig und valide (20). Die anhand einer gemischten Population von Krebspatienten entwickelten und validierten Messinstrumente für die gesundheitsbezogene Lebensqualität FACT-G (17, 20-24) und FACT-G7 (18-20) können bei jeglicher onkologischen Erkrankung angewendet werden. Der G-BA hat sowohl den FACT-G selbst (25, 26) als auch Krebsart-spezifische FACT-Fragebögen, bestehend aus dem FACT-G und einer Krebsart-spezifischen Subskala (27, 28), als patientenrelevante Endpunkte in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität anerkannt. Aufgrund der Validität des FACT-G und Akzeptanz seitens des G-BA in vergangenen Verfahren, sind die Auswertungen dieses	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Fragebogens in die Ableitung des Zusatznutzens einzubeziehen. Da der validierte FACT-G7 sowie die ECS im Rahmen des FACT-G bzw. FACT-E erhoben wurden, steht einem Anerkennen der beiden Messinstrumente und somit der Auswertungen im Rahmen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nichts entgegen. **Vorgeschlagene Änderung:** Aus den zuvor genannten Gründen sind seitens BMS die Auswertungen der Messinstrumente FACT-G, FACT-G7 sowie ECS in die Nutzenbewertung einzubeziehen.	
S. 26, Absatz 1ff S 28, Absatz 1	**Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung – Anteile an Patienten mit mehreren Messwerten (EQ-5D-VAS, FACT-E)** Das IQWiG kritisiert, dass BMS weder für den EQ-5D-VAS noch den FACT-E ausgewiesen hat, wie viele Patienten je Behandlungsarm mit einer erstmaligen Verschlechterung und gleichzeitig fehlender Folgeerhebung als dauerhaft verschlechtert gewertet wurden. **Stellungnahme BMS** Für die beiden Endpunkte „Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS“ und „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E“ ist die dauerhafte Verschlechterung definiert als Verschlechterung um	*Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)* Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer für diesen Endpunkt Responderanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um jeweils ≥ 7, ≥ 10 bzw. ≥ 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert vor. Es zeigt sich für keine der vorgelegten Auswertungen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mindestens die Responseschwelle ausgehend vom Ausgangswert und ohne anschließende Verbesserung zurück auf einen Wert oberhalb der Responseschwelle. Patienten, für die nach der ersten Verschlechterung keine Daten mehr vorlagen, wurden konservativ als dauerhaft verschlechtert gewertet und nicht zensiert. Konkret bedeutet das Vorliegen einer dauerhaften Verschlechterung somit, dass nach der ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens die Responseschwelle in allen weiteren Folgeerhebungen weiterhin eine klinisch relevante Verschlechterung vorhanden ist oder in allen weiteren Folgeerhebungen keine Daten mehr vorliegen. Bei den für die vorliegende Nutzenbewertung durchgeführten Responderanalysen lag der Anteil an Patienten, die in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Visiten eine Verschlechterung aufwiesen, je nach Skala, zwischen 67,4 % und 81,9 % (Gesundheitszustand [EQ-5D-VAS] und gesundheitsbezogene Lebensqualität [FACT-E-, FACT-G-Gesamtscores und Subskalen, sowie FACT-G7-Gesamtscore und ECS]). Der Anteil an Patienten, die aufgrund fehlender Rückläufe eine Verschlechterung an nur einem Zeitpunkt mit anschließenden fehlenden Erhebungen erfuhren, lag nur zwischen 9,0 % und 15,7 % (Gesundheitszustand [EQ-5D-VAS]	Ein Zusatznutzen von Nivolumab für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) ist nicht belegt. *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 ECS, aber nicht mehr der vollständige FACT-E, erhoben wurde, werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Responderanalysen des FACT-E Gesamtscore, operationalisiert als Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15 Punkte, herangezogen. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ein Zusatznutzen von Nivolumab für den Endpunktkategorie Lebensqualität ist nicht belegt.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	und gesundheitsbezogene Lebensqualität [FACT-E-, FACT-G-Gesamtscores und Subskalen, sowie FACT-G7-Gesamtscore und ECS]). Die Anteile beziehen sich auf die Minimal Important Differences (MIDs) der Hauptanalyse gemäß Dossier (siehe Anhang: Details zur Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung für den Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS und der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT E). **<u>Vorgeschlagene Änderung:</u>** Die Analyse der dauerhaften Verschlechterung ist anhand der vorgelegten Anteile an Patienten mit mehreren Messwerten für die beiden Endpunkte „Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS“ und „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E“ als geeignet für die Nutzenbewertung anzusehen.	
S. 6, Absatz 5ff S 26, Absatz 3	**<u>Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite als Responseschwelle</u>** Für die Ableitung des Zusatznutzens der beiden Endpunkte „Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS“ und „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E“ zieht das IQWiG die Auswertungen zu 15 % der Skalenspannweite als Responseschwelle heran.	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 33, Absatz 10ff	**Stellungnahme BMS** Für den Endpunkt „Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS“ wurde im Rahmen der Dossiers für die Zeit bis zur Verschlechterung die validierte MID von 7 bzw. 10 Punkten herangezogen (29). Auch in den vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren wurde eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes um 7 bis 10 Punkte für den EQ-5D-VAS durch den G-BA als klinisch relevant anerkannt und für die Nutzenbewertung herangezogen (30-34). Das seitens IQWiG geforderte Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite, entsprechend 15 Punkte der EQ-5D-VAS (35), wurde seitens BMS als Zusatzanalyse dargestellt. Im Rahmen der Auswertungen des Endpunktes „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E“ wurden im vorliegenden Dossier jeweils die präspezifizierten MIDs als klinisch relevante Verschlechterung für die jeweiligen Fragebögen herangezogen. Darüber hinaus wurde das von Seiten des IQWiG geforderte Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite als Zusatzanalyse dargestellt (35).	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Seitens BMS werden weiterhin die validierten und präspezifizierten MIDs im Rahmen der Auswertung des EQ-5D-VAS sowie FACT-E als relevant erachtet.	
S. 6, Absatz 12 S. 7, Absatz 3ff S. 34, Absatz 1ff S. 36ff Tabelle 17 S. 38, Tabelle 18	**<u>Verträglichkeit</u>** Für die nachfolgenden drei Endpunkte in der Endpunktkategorie „Verträglichkeit“ attestiert das IQWiG einen Schaden und stuft, zusammen mit der beschriebenen Unsicherheit bezüglich des OS, das Ausmaß des Zusatznutzens insgesamt von „beträchtlich“ auf „gering“ herab: • Abbruch wegen UE: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich • Spezifische UEs o Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich	<u>Nebenwirkungen</u> Die Erhebung der Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen erfolgte bis 100 Tage nach Behandlungsende. *Unerwünschte Ereignisse (UE)* In der Studie CA209-577 haben im Interventionsarm 96,1 % der Patientinnen und Patienten ein unerwünschtes Ereignis erfahren, im Vergleichsarm waren es 92,7 % der Patientinnen und Patienten. Diese werden ausschließlich ergänzend dargestellt. *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4)* Für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S 38, Absatz 2	o Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering **Stellungnahme BMS** Im Rahmen der zeitadjustierten Analysen für den Endpunkt „Verträglichkeit“ zeigte sich weder hinsichtlich UE jeglichen Grades, für schwere UE (UE ≥ Grad 3) noch für das Auftreten schwerwiegender UE ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Nivolumab-Arm und dem Kontrollarm. Auch bei den Berechnungen des IQWiG auf Basis des relativen Risikos (RR) konnte keine Signifikanz nachgewiesen werden. Einzig bei UE, die zum Therapieabbruch führen, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Kontrollarms. Das Verträglichkeitsprofil von Nivolumab wurde in einer Vielzahl von Studien untersucht. Detaillierte Informationen zu Behandlungsmaßnahmen und zum Umgang mit spezifischen UE unter Nivolumab sind in der Fachinformation zu finden (1). Auch die in der Studie CA209-577 aufgetretenen UE decken sich mit dem bekannten und zu erwartenden Verträglichkeitsprofil, sodass auch	*Abbruch wegen UE* Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund eines UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nivolumab. *Spezifische UE* Es zeigen sich für Nivolumab statistisch signifikante Nachteile hinsichtlich der spezifischen UE. Im Detail liegen Nachteile hinsichtlich der Endpunkte Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs) sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) vor. Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Zusammenfassend lässt sich wegen des negativen Effektes bei den Therapieabbrüchen aufgrund von UE ein Nachteil für die Behandlung mit Nivolumab feststellen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse liegen im Detail Nachteile für Nivolumab vor.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	diese entsprechend den ausgearbeiteten Behandlungsalgorithmen gut beherrschbar sind. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist zu beachten, dass mit Nivolumab erstmals ein Arzneimittel zugelassen wurde, welches explizit zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter CRT Anwendung findet. Für diese Patienten war bisher keine aktive Therapie verfügbar, weshalb auch durch den G-BA „Beobachtendes Abwarten“ als ZVT bestimmt wurde. Es zeigt sich einzig für das Risiko für einen Therapieabbruch wegen UE ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Kontrollarms. Da die ZVT jedoch keine aktive Therapie, sondern beobachtendes Abwarten ist, stellt dies für die Patienten gegenüber der ZVT keinen Nachteil dar, wenn diese die Therapie abbrechen müssen. Der Unterschied in den Abbrüchen wegen UE ist also immanent durch die Verwendung einer aktiven Therapie und stellt den beträchtlichen Vorteil des DFS nicht in Frage, da auch Patienten, die vorzeitig abbrechen, von der Therapie profitieren können. Die beiden spezifischen schweren UEs Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Erkrankungen des Blutes und des	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Lymphsystems führten nur bei einem sehr geringen Anteil an Patienten zu einem Therapieabbruch: Während insgesamt 3 Patienten (0,6 %) aufgrund von Infektionen und parasitären Erkrankungen die Behandlung mit Nivolumab abgebrochen haben, führten Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems bei keinem der Patienten (0,0 %) zu einem Abbruch der Studienmedikation (8). Insgesamt ist bei den beobachteten Effekten zudem zu berücksichtigen, dass sich insbesondere auch für die Gesamtanzahl an schweren UE keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen ergaben (HR = 1,12 [95 %-KI: 0,88; 1,43], p = 0,3535). **<u>Vorgeschlagene Änderung:</u>** Für die **Endpunktkategorie Verträglichkeit** ergibt sich somit insgesamt **kein Zusatznutzen oder Schaden** für Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Beobachtendes Abwarten“. Demzufolge ist eine Abstufung des Zusatznutzen nicht sachgerecht.	
S. 45, Absatz 1	**<u>Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation</u>** Das IQWiG führt an, dass BMS in der Herleitung der Zielpopulation eine Einschränkung auf die R0-Resektion nicht vornimmt und daher	Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen. Die Angaben sind mit Unsicherheiten behaftet. So ist unsicher, inwieweit die Anteilswerte zur neoadjuvanten Chemoradiotherapie und

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	eine unbekannte Anzahl an Patienten mit ≥ R1-Resektion enthalten ist, die nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind. **Stellungnahme BMS** Der Anteil der Patienten, die nach einer neoadjuvanten CRT und anschließender Resektion eine pathologische Resterkrankung (non-pCR, non pathological Complete Response) aufweisen, wurde anhand von 10 Publikationen mit einer Spanne von 60,0 % bis 87,7 % ermittelt. Dabei wurde keine Einschränkung auf die R0-Resektion vorgenommen, da lediglich bei ca. 2 % bis 7 % der Patienten mit neoadjuvanter CRT und anschließender Resektion keine R0-Resektion durchgeführt werden konnte (36, 37) und die o.g. Spanne mit 60,0 % bis 87,7 % breit ist. Dieses könnte zu einer geringfügigen Überschätzung der Zielpopulation führen.	Resektion abweichen, wenn auch Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden, zu denen bisher keine Angaben zur Behandlung vorliegen und inwieweit sie für das Jahr 2021 gegenüber dem Jahr 2018 abweichen. Ferner enthält die Spanne eine unbekannte Anzahl an Patientinnen und Patienten mit ≥ R1-Resektion, die nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind.

Literaturverzeichnis

1. Bristol-Myers Squibb (BMS). Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember 2021. 2021. Available from: https://www.fachinfo.de.

2. Takizawa K, Matsuda T, Kozu T, Eguchi T, Kato H, Nakanishi Y, et al. Lymph node staging in esophageal squamous cell carcinoma: a comparative study of endoscopic ultrasonography versus computed tomography. J Gastroenterol Hepatol. 2009;24(10):1687-91.

3. Robert Koch-Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) e.V. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. 2021. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf;jsessionid=62A267A56F7A3F17BE60B99D1AE60132.internet122?__blob=publicationFile.

4. Blum Murphy M, Xiao L, Patel VR, Maru DM, Correa AM, Amlashi FG, 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.

5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2021-B-099, Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA, Wirkstoff Nivolumab. 2021.

6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-307, Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA, Wirkstoff Nivolumab. 2021.

7. European Medicines Agency (EMEA). ICH Topic E 9 Statistical Principles for Clinical Trials. Step 5. NOTE FOR GUIDANCE ON STATISTICAL PRINCIPLES FOR CLINICAL TRIALS (CPMP/ICH/363/96). Stand: 01.09.1998 1998. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-9-statistical-principles-clinical-trials-step-5_en.pdf.

8. 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. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5037/2021_08_24_Modul4P_Nivolumab.pdf.

9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1249 Nivolumab (Karzinome des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A21-108. Stand: 29.11.2021 2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5038/2021-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab_D-728.pdf.

10. European Medicines Agency (EMA). Assessment report. OPDIVO. Procedure No. EMA/CHMP/395647/2021. Stand; 24.06.2021 2021. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0095-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

11. FACIT. FACT-E (Version 4). Stand: 16. November 2007. 2007. Available from: https://www.facit.org/measures/FACT-E.

12. Darling G, Eton DT, Sulman J, Casson AG, Celia D. Validation of the functional assessment of cancer therapy esophageal cancer subscale. Cancer. 2006;107(4):854-63.

13. Darling GE, Sulman J, Espin-Garcia O, Trudel JG, Atenafu EG, Kidane B. Does it matter how we evaluate HRQOL? Longitudinal comparison of the EORTC QLQ-C30/QLQ-OG25 and FACT-E. J Cancer Surviv. 2021;15:641-50.

14. Yoo HJ, Kim SB, Yoon DH, Park SI, Kim JH, Cella D, et al. Translation and validation of Korean Functional Assessment of Cancer Therapy-Esophageal (FACT-E) scale with squamous cell carcinoma and chemoradiation-only patients. Qual Life Res. 2012;21(8):1451-7.

15. Kidane B, Ali A, Sulman J, Wong R, Knox JJ, Darling GE. Health-related quality of life measure distinguishes between low and high clinical T stages in esophageal cancer. Ann Transl Med. 2018;6(13):270.

16. FACIT. FACT-G (Version 4). Stand: 16. November 2007. 2007. Available from: https://www.facit.org/measures/FACT-G.

17. Cella D, Hahn EA, Dineen K. Meaningful change in cancer-specific quality of life scores: differences between improvement and worsening. Qual Life Res. 2002;11(3):207-21.

18. Yanez B, Pearman T, Lis CG, Beaumont JL, Cella D. The FACT-G7: a rapid version of the functional assessment of cancer therapy-general (FACT-G) for monitoring symptoms and concerns in oncology practice and research. Ann Oncol. 2013;24(4):1073-8.

19. Mah K, Swami N, Le LW, Chow R, Hannon BL, Rodin G, et al. Validation of the 7-item Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G7) as a short measure of quality of life in patients with advanced cancer. Cancer. 2020;126(16):3750-7.

20. Pearman T, Yanez B, Peipert J, Wortman K, Beaumont J, Cella D. Ambulatory cancer and US general population reference values and cutoff scores for the functional assessment of cancer therapy. Cancer. 2014;120(18):2902-9.

21. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. J Clin Oncol. 1993;11(3):570-9.

22. Luckett T, King MT, Butow PN, Oguchi M, Rankin N, Price MA, et al. Choosing between the EORTC QLQ-C30 and FACT-G for measuring health-related quality of life in cancer clinical research: issues, evidence and recommendations. Ann Oncol. 2011;22(10):2179-90.

23. Popovic M, Lao N, Bedard G, Zeng L, Zhang L, Cella D, et al. Quality of Life in Patients with Advanced Cancer Using the Functional Assessment of Cancer Therapy-General Assessment Tool: A Literature Review. World J Oncol. 2013;4(1):8-17.

24. Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. Health and quality of life outcomes. 2003;1:79.

25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tivozanib vom 19. April 2018 2018. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4941/2018-04-19_AM-RL-XII_Tivozanib_D-323_TrG.pdf.

26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, in Kombination mit Ipilimumab, Erstlinienbehandlung) vom 15. August 2019 2019. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5935/2019-08-15_AM-RL-XII_Nivolumab_D-439_TrG.pdf.

27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Palbociclib vom 18. Mai 2017 2017. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4388/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_TrG.pdf.

28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Obinutuzumab (neues Anwendungsgebiet: nicht vorbehandeltes fortgeschrittenes follikuläres Lymphom) vom 5. April 2018 2018. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4914/2018-04-05_AM-RL-XII_Obinutuzumab_nAWG_D-305_TrG.pdf.

29. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health and quality of life outcomes. 2007;5:70.

30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet) vom 20. Oktober 2016. 2016. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4021/2016-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_Nierenzellkarzinom_D-230_TrG.pdf.

31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet, NSCLC) vom 20. Oktober 2016. 2016. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4023/2016-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab-nAWG-NSCLC_D-231_TrG.pdf.

32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet) vom 17. März 2016. 2016. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3669/2016-03-17_AM-RL-XII_Dabrafenib-neues%20AWG_2015-10-01-D-182_TrG.pdf.

33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, in Kombination mit Nivolumab, Erstlinienbehandlung) vom 15. August 2019. 2019. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5937/2019-08-15_AM-RL-XII_Ipilimumab_D-440_TrG.pdf.

34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, 1. Linie, EGFR-Mutation, Kombination mit Erlotinib) vom 20. August 2020. 2020. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6787/2020-08-20_AM-RL-XII_Ramucirumab_D-515_TrG.pdf.

35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. 2020. Available from: https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html.

36. Yang H, Liu H, Chen Y, Zhu C, Fang W, Yu Z, et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy Followed by Surgery Versus Surgery Alone for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus (NEOCRTEC5010): A Phase III Multicenter, Randomized, Open-Label Clinical Trial. J Clin Oncol. 2018;36(27):2796-803.

37. Klevebro F, Nilsson K, Lindblad M, Ekman S, Johansson J, Lundell L, et al. Association between time interval from neoadjuvant chemoradiotherapy to surgery and complete histological tumor response in esophageal and gastroesophageal junction cancer: a national cohort study. Dis Esophagus. 2020;33(5).

5.2 Stellungnahme der DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie), AIO (Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft), DEGRO (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie), DGVS (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten)

Datum	22. Dezember 2021
Stellungnahme zu	Nivolumab
Stellungnahme von	DGHO, AIO, DEGRO, DGVS

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft

DEGRO Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

<table>
<tr><th>Allgemeine Anmerkung</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td>

1. Zusammenfassung

Diese frühe Nutzenbewertung von Nivolumab (Opdivo®) betrifft eine weitere Indikation zum Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren beim Ösophaguskarzinom. Nivolumab ist zur adjuvanten Therapie von Patient*innen 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.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

<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>
</table>

</td><td>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft

DEGRO Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

-	Beobachtendes Abwarten	beträchtlich	Hinweis	gering	Hinweis

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ entspricht den Leitlinien und der Stellungnahme der Fachgesellschaften im Rahmen der frühen Einbindung in die Beratungen des G-BA.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie CheckMate 577. Die Randomisierung erfolgt 2:1 zugunsten des Nivolumab-Arms.
- Nivolumab führte gegenüber Placebo zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens (HR 0,67; Median 12 Monate) und zu einer Erhöhung der krankheitsfreien Überlebensrate nach 18 Monaten auf 53,9% im Nivolumab- vs 40,4% im Placebo-Arm. Die signifikanten Unterschiede im krankheitsfreien Überleben fanden sich unabhängig von der Histologie (Adeno- oder Plattenepithelkarzinom) oder der PD-L1-Expression (TPS <1 oder $\geq$1%), das Ausmaß des Effektes war größer bei Plattenepithelkarzinomen und größer bei hoher PD-L1-Expression.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft

DEGRO Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Die aktuelle Auswertung mit einer längeren Nachbeobachtungszeit von 32,2 Monaten bestätigt die Daten. Der Median des krankheitsfreien Überlebens lag bei 13 Monaten, das Risiko für Fernmetastasen wurde um 29% reduziert. Die längere Nachbeobachtung bestätigt auch die Ergebnisse in den Subgruppen einschl. der Patient*innen mit Adenokarzinom und mit Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs. • Die Lebensqualität wurde durch die adjuvante Therapie nicht verschlechtert. • Die Nebenwirkungen entsprachen in Ausprägung und Häufigkeit dem Spektrum von Nivolumab in anderen Indikationen. • 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: • ESMO-MCBS v1.1 für Nivolumab: A Nivolumab ist ein neuer, klinisch relevanter Standard in der adjuvanten Therapie von Karzinomen des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs mit pathohistologisch nachgewiesener Resterkrankung nach präoperativer Radiochemotherapie.	
2. Einleitung	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft

DEGRO Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ösophaguskarzinome machen ca. 1% aller malignen Erkrankungen aus [1]. 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 des Tumors (thorakal versus cervikal) [2, 3]. Plattenepithelkarzinome machen 50% aller Krebserkrankungen der Speiseröhre aus. Ca. 30-40% der Patienten befinden sich bei Erstdiagnose prinzipiell in einem resektablen Stadium. Insbesondere bei Patienten 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.	
3. Stand des Wissens **Plattenepithelkarzinom des Ösophagus** Bei intrathorakaler Lokalisation des Tumors empfiehlt die S3-Leitlinie Ösophaguskarzinom: „Beim operablen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom des	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft

DEGRO Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ösophagus (Kategorie cT3/T4 resektabel oder Kategorie cN1-3) soll eine präoperative (neoadjuvante) Radiochemotherapie mit anschließender kompletter Resektion durchgeführt werden.“ (s. Abb. 1) [2]. Im Anschluss an die erfolgte Operation wird keine adjuvante Therapie empfohlen, da der Wert einer adjuvanten systemischen Chemotherapie nicht belegt ist. Als Therapiealternative führt die S3-Leitlinie Ösophaguskarzinom aus: „Eine definitive Radiochemotherapie soll unabhängig von der histologischen Entität des Ösophaguskarzinoms erfolgen, wenn der Tumor im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz als chirurgisch/endoskopisch nicht resektabel erachtet wird oder wenn ein Patient funktionell nicht operabel ist bzw. die Operation nach ausführlicher Aufklärung ablehnt.“ [2]. Somit sollte in der Tumorkonferenz über eine definitive Radiochemotherapie als Alternative zur chirurgischen Resektion nach präoperativer Radiochemotherapie auf dem Boden aller klinischen Faktoren und des Patientenwunsches diskutiert werden. Bei zervikalen (fast immer Plattenepithel-) Karzinomen des Ösophagus gilt eine definitive Radiochemotherapie als Standardtherapie [4, 5, 6]. Zu berücksichtigen ist, dass Resektionen bis an den oberen Ösophagussphinkter mit einer hohen Komplikationsrate und postoperativen Störungen wie Anschluckstörung, Aspirationsneigung und Rekurrensparese einhergehen, so dass bei hochsitzenden Ösophaguskarzinomen keine Operation erfolgen sollte.	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft

DEGRO Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des oberen oder mittleren thorakalen Ösophagus mit einem guten Therapieansprechen auf die Radiochemotherapie sollte der Nutzen einer ergänzenden Operation kritisch hinterfragt werden [7, 8, 9]. Nach der DRG-Statistik betrug die Krankenhaussterblichkeit in Deutschland in den Jahren 2006 bis 2013 nach komplexen Eingriffen am Ösophagus 9,2% in high-volume Zentren und 12,1% in Low-volume Zentren [10]. Die Fragestellung begrenzt die adjuvante Therapie auf Patienten mit reseziertem Ösophaguskarzinom. Eine neuere Option ist auch, auf eine chirurgische Resektion zunächst zu verzichten. Bei diesem Vorgehen wird nach Chemoradiotherapie (Dosis der Radiatio 50,4 Gy) zunächst abgewartet, wenn bei einer Abschlusskontrolle ca. 12 Wochen nach Ende der Bestrahlung mittels CT und Endoskopie einschl. Biopsien in der ehemaligen Tumorregion eine klinisch komplette Remission gesichert ist. Danach müssen kurzfristige Kontrollen (alle 8 Wochen) erfolgen, um bei einer isoliert lokalen Tumorprogression durch eine Salvage-Operation die Möglichkeit für eine Kuration zu erhalten. Ein Therapiealgorithmus für das lokal begrenzte Plattenepithelkarzinom ist in Abbildung 1 dargestellt.	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft

DEGRO Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

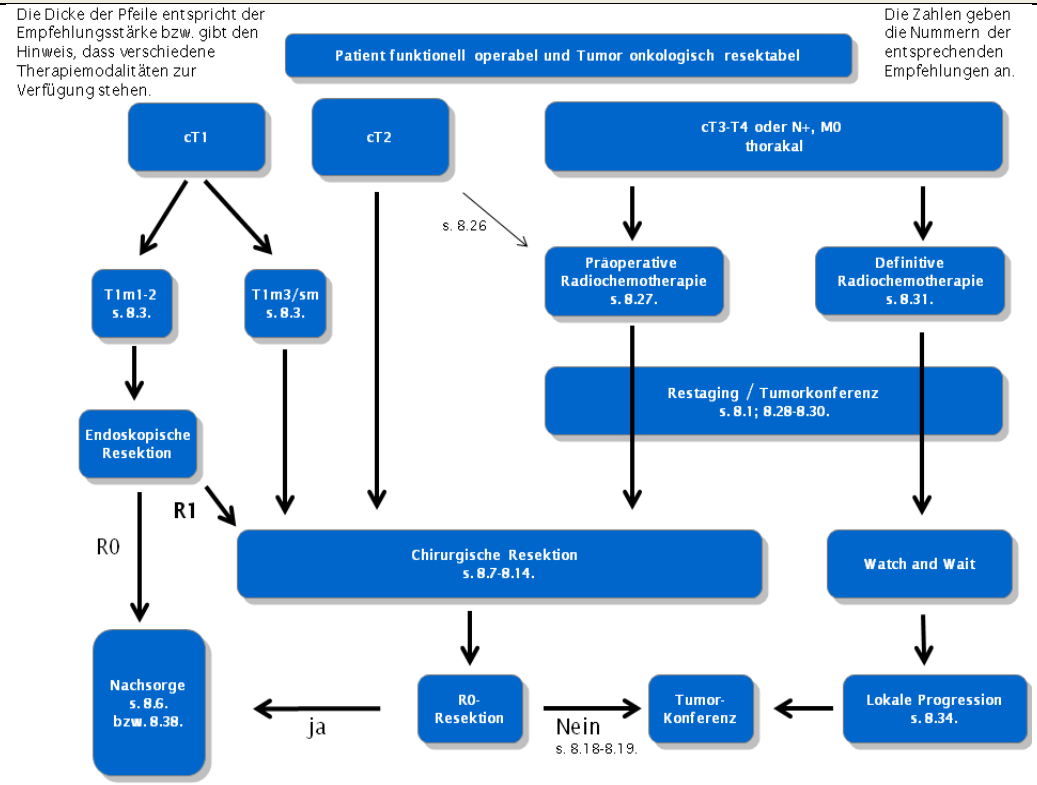
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Abbildung 1: Therapiealgorithmus bei funktionell operablen und onkologisch resektablen Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus [2]	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft

DEGRO Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft

DEGRO Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

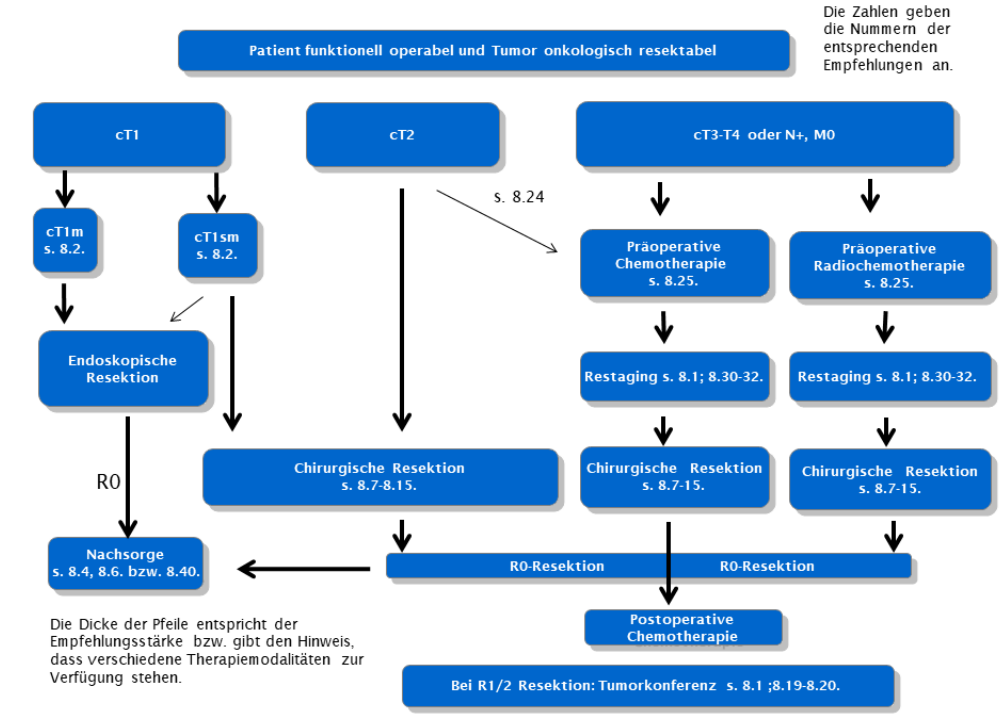
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Im Anschluss an die definitive Radiochemotherapie wird keine weitere Therapie empfohlen. Der Wert einer adjuvanten systemischen Chemotherapie ist nicht belegt. Die adjuvante Chemotherapie wird beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nicht empfohlen. **Adenokarzinom des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs (AEG)** Beim operablen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenem Adenokarzinom des Ösophagus oder des ösophagogastralen Übergangs (Kategorie cT3/T4 resektabel oder Kategorie cN1-3) soll eine perioperative Chemotherapie (Gabe der Chemotherapie prä- und postoperativ) oder eine präoperative (neoadjuvante) Radiochemotherapie durchgeführt werden [2, 3]. ***Abbildung 2: Therapiealgorithmus bei funktionell operablen und onkologisch resektablen Adenokarzinomen des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs [2]***	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft

DEGRO Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft

DEGRO Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bei den Patienten mit einem Adenokarzinom des Ösophagus werden mit der definitiven Radiochemotherapie vergleichbare Ergebnisse wie beim Plattenepithelkarzinom erzielt [11, 12]. Für eine definitive Chemoradiotherapie ist eine Strahlendosis von 50,4 Gy anzustreben. Höhere Dosen verbessern nach jüngsten Daten einer niederländischen Phase-III-Studie (ARTDECO) weder beim Plattenepithel- noch beim Adenokarzinom die lokale Tumorkontrolle oder das Gesamtüberleben [13]. Hinsichtlich der Chemotherapie innerhalb der kombinierten Chemoradiotherapie spricht die Datenlage für eine Kombination aus Platin und Fluoropyrimidin oder für Carboplatin/Paclitaxel bei niedriger Toxizität [14]. Carboplatin/Paclitaxel wurde auch in der ARTDECO-Studie eingesetzt [13]. In einer französischen Phase-III-Studie zeigte sich eine vergleichbare Wirksamkeit für eine Kombination aus Oxaliplatin und 5-FU (FOLFOX Schema) gegenüber der Standardkombination Cisplatin und 5-FU in Verbindung mit einer definitiven Radiotherapie [15]. Inwieweit die in der neoadjuvanten Therapie gut belegte Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel auch für die definitive Radiochemotherapie geeignet ist, bleibt derzeit offen. Die Durchführbarkeit in Kombination mit 50,4 Gy ist allerdings besser als mit Carboplatin/Paclitaxel [13]. In der präoperativen Chemoradiotherapie ist die Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel ein	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft

DEGRO Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Standard (CROSS-Studie). Zusätzlich ist die Kombination aus Cisplatin und Docetaxel durch prospektive Phase II oder Phase-III-Studie gut abgesichert. Bei Patienten mit einem **Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs (AEG)** ≥ Stadium IB, die eine Resektion ohne Vorbehandlung erhalten haben (z.B. durch fehleingeschätztes Tumorstadium vor Chirurgie) kann eine adjuvante Therapie bei erhöhtem Lokalrezidivrisiko wie z.B. bei ausgedehntem Lymphknotenbefall (pN2-3) durchgeführt werden. Nach R1 Resektionen wird aufgrund des hohen Risikos für ein Lokalrezidiv eine adjuvante Radiochemotherapie empfohlen. Bei Patienten mit Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs der Kategorie ≥T3 oder N+ ist die perioperative Chemotherapie eine weitere evidenzbasierte und gut etablierte Therapieoption. Eine perioperative Chemotherapie bestehend aus Anthrazyklin, Platinderivat und einem Fluoropyrimidin (Epirubicin, Cisplatin und 5-FU, ECF) galt aufgrund der Daten der MAGIC-Studie lange Zeit als perioperative Standardtherapie [16]. Aktuellere Daten belegen jedoch, dass eine Chemotherapie nach dem FLOT-Schema (5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin/Docetaxel) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen AEG oder Magenkarzinomen (≥cT2 und/oder cN+) einer Kombination aus ECF oder Epirubicin, Cisplatin und Capecitabin (ECX) überlegen ist. FLOT führte zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien (Hazard Ratio 0,75) und des Gesamtüberlebens (HR 0,77 (0,63-0,94),	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft

DEGRO Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
p=0,012). Dieser Effekt zeigte sich konsistent über alle relevanten Subgruppen wie Alter, histologischer Subtyp und Lokalisation. Die Rate an perioperativen Komplikationen war in beiden Armen vergleichbar [17]. In diesem Therapiestandard ist die Chemotherapie sowohl präoperativ als auch adjuvant nach erfolgter R0-Resektion etabliert. Vergleichende Daten zwischen präoperativer Radiochemotherapie und perioperativer Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenen AEG konnten keinen statistisch signifikanten Überlebensvorteil durch die Ergänzung der Strahlentherapie nachweisen. Die einzige Phase-III-Studie [18] weist jedoch darauf hin, dass eine suboptimale präoperative Chemotherapie (PLF-Regime) durch eine zusätzliche Chemoradiotherapie verbessert werden kann (HR 0,65 (0,42-1,01, p=0,055). Zudem belegen die Studien eine verbesserte lokale Tumorkontrolle sowie eine Zunahme der Rate an histologisch kompletten Remissionen und R0-Resektionen durch die präoperative Chemoradiotherapie [19]. Zusammenfassend gelten beim **Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs** (**AEG)** beide Therapiekonzepte momentan als gleichwertig. Bei Patienten mit lokal ausgedehnten Tumoren kann wegen des hohen Risikos einer inkompletten Resektion und eines Lokalrezidivs	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
eine präoperative Radiochemotherapie, ansonsten eine perioperative Chemotherapie favorisiert werden. Nach einer kurativ intendierten Therapie des Ösophaguskarzinoms mit präoperativer Radiochemotherapie gefolgt von OP schließt sich nach einer R0 Resektion die Nachsorge an. Die Nachsorge erfolgt in der Regel symptom-orientiert. In Nachfolgeuntersuchungen sollen Funktionsstörungen entdeckt, der Ernährungszustand überprüft und die Notwendigkeit einer psychosozialen Unterstützung evaluiert werden. Beim metastasierten Ösophaguskarzinom sind Immuncheckpoint-Inhibitoren wirksam. Zugelassen ist Nivolumab beim Plattenepithelkarzinom nach Vorbehandlung mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-haltigen Kombinationschemotherapie [20]. In der Nutzenbewertung wurde der Zusatznutzen als „gering“ festgelegt. Weiterhin ist Nivolumab in der palliativen Erstlinientherapie zugelassen beim Adenokarzinom des Ösophagus und des ösophago-gastralen Übergangs in Kombination mit einer Fluoropyrimidin und Platin-basierten Chemotherapie bei Patienten, deren Tumoren PD-L1 exprimieren (kombinierter positiver Score CPS ≥ 5). Jetzt liegen Daten zur Wirksamkeit dieses Immuncheckpoint-Inhibitors in der adjuvanten Situation vor. Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst.	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft

DEGRO Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

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

Studie[1]	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N[1]	KFÜ[2] HR[8]	ÜL[4] HR[8]
CheckMate 577 [21]	**adjuvant, nach neoadjuvanter Radiochemotherapie**	**Placebo**	**Nivolumab über 1 Jahr**	**794 (2:1)[5]**	**10,4 vs 22,4[6] 0,67[7] p < 0,0001**	**n.a. vs n.a.[8]**

[1] N - Anzahl Patient*innen; [2] KFÜ – krankheitsfreies Überleben, in Monaten; [3] HR - Hazard Ratio; [4] ÜL - Gesamtüberleben; [5] Randomisierung Verum vs Placebo; [6] **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; [7] **Hazard Ratio in grüner Farbe** - Vorteil für Neue Therapie; [8] n. s.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft

DEGRO Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- nicht signifikant; Auf der Basis dieser Daten wurde Nivolumab im Mai 2021 von der FDA und im August 2021 von der EMA für die adjuvante Therapie des Ösophaguskarzinoms nach systemischer Vortherapie zugelassen. Von der American Society of Medical Oncology (ASCO) wurde die adjuvante Therapie mit Nivolumab in einer „rapid communication" empfohlen [25]. Der Empfehlungsgrad ist als hoch (strong) ausgewiesen, die Evidenz wurde als moderat (moderate) beurteilt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft

DEGRO Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

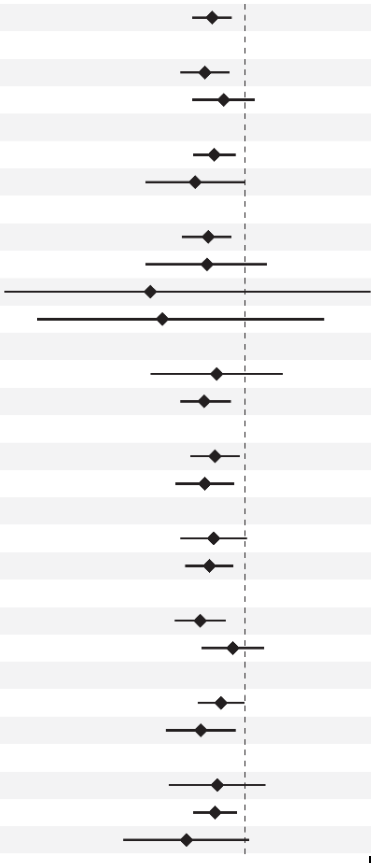
Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Nivolumab **4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie** Der G-BA hat beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht den Leitlinien und der Beratung des G-BA seitens der Fachgesellschaften.	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.
	4. 2. Studien 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. 70% der Patient*innen hatten ein Adeno-, 30% ein Plattenepithelkarzinom.	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 Ergebnisse der Studie CA209-577 vorgelegt.

	Der erste Datenschnitt erfolgte am 3. Juli 2020, der zweite explorative Datenschnitt am 18. Februar 2021. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [21].	
	4. 3. Patienten-relevante Endpunkte **4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit** Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patient*innen mit Ösophaguskarzinom. Die Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Für die Auswertung der Gesamtüberlebenszeit lag zum Zeitpunkt des Datenschnitts keine ausreichende Zahl von Ereignissen für eine Auswertung vor.	Für die Endpunktkategorie Mortalität wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Daten aus der Studie CA209-577 vorgelegt. Daten zum Gesamtüberleben werden bei der Beurteilung des Zusatznutzens von Nivolumab in der hier vorliegenden Therapiesituation jedoch als besonders relevant angesehen. Aufgrund der fehlenden Daten zum Gesamtüberleben verbleiben aufgrund eines möglichen nachteiligen Effektes von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten Unsicherheiten.
	4. 3. 2. Morbidität **4. 3. 2. 1. Krankheitsfreies Überleben** Das krankheitsfreie Überleben (DFS) war primärer Studienendpunkt. Nivolumab führte zu einer signifikanten Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens mit einem Median von **22,4** vs **10,4** Monaten und zu einer Erhöhung der krankheitsfreien Überlebensrate nach 18 Monaten von **53,9** vs **40,4**%. Hier zeigten sich keine Unterschiede zwischen potenziell relevanten Parametern wie Histologie oder PD-L1-Expression nach Tumor Proportion Score (TPS), siehe Abbildung 3.	In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich für Nivolumab hinsichtlich der Rezidivrate und dem krankheitsfreien Überleben statistisch signifikante Vorteile gegenüber beobachtendem Abwarten. Die Vermeidung von Rezidiven ist in Anbetracht des vorliegenden grundsätzlich kurativen Therapieanspruches patientenrelevant.

1. *Abbildung 3: Analyse des krankheitsfreien Überlebens nach Subgruppen [21]*

Subgroup	No. of Patients	Median Disease-free Survival (mo)	
		Nivolumab	Placebo
Overall	794	22.4	11.0
Age			
<65 yr	507	24.4	10.8
≥65 yr	287	17.0	13.9
Sex			
Male	671	21.4	11.1
Female	123	Not reached	11.0
Race			
White	648	21.3	10.9
Asian	117	24.0	10.2
Black	9	14.4	8.3
Other	20	Not reached	14.1
Region			
Asia	106	24.0	14.3
Other	688	21.4	11.0
ECOG performance-status score			
0	464	29.4	11.1
1	330	17.0	10.9
Disease stage at initial diagnosis			
II	278	34.0	13.9
III	514	19.4	8.5
Tumor location at initial diagnosis			
Esophagus	462	24.0	8.3
Gastroesophageal junction	332	22.4	20.6
Histologic type			
Adenocarcinoma	563	19.4	11.1
Squamous-cell carcinoma	230	29.7	11.0
Tumor-cell PD-L1 expression			
≥1%	129	19.7	14.1
<1%	570	21.3	11.1
Indeterminate or could not be evaluated	95	Not reached	9.5



	4. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome Daten zur Lebensqualität und zu Parametern des Patient-Reported Outcome wurden mittels FACT-E ermittelt. Hierbei zeigten sich in den verschiedenen Skalen werden in den Gesamtscores noch in den Subskalen signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.	Ein Zusatznutzen von Nivolumab für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ist nicht belegt. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, beurteilt mit dem FACT-E Gesamtscore, ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.
	4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen Unerwünschte Ereignisse im Grad 3/4 traten gleich häufig im Nivolumab- und im Kontrollarm auf, **20** vs **20%**, mit Bezug auf die Studienmedikation lag die Rate bei **8** vs **3%**. Nebenwirkungen aller Schweregrade, die unter Nivolumab häufiger als im Kontroll-Arm und bei mehr als 5% der Patient*innen auftraten, waren Fatigue (17%), Pruritus (10%), Exanthem (10%), Hypothyreose (9%), Übelkeit (7%) Hyperthyreose (9%) und Arthralgie (5%). Die Rate von Therapieabbrüchen war unter Nivolumab höher, **13** vs **8%**.	Bei den Nebenwirkungen wird für den Endpunkt Abbruch wegen UE ein Nachteil von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten festgestellt. Im Detail zeigen sich zudem Nachteile für Nivolumab bei den spezifischen UE. In der Kategorie Nebenwirkungen sind somit insgesamt nachteilige Effekte von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten festzustellen.
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG ist methodisch und inhaltlich weitgehend nachvollziehbar. Er wurde ohne die Beteiligung von Patientenvertretern erstellt.	
	5. Klinische Bewertung des Nutzens 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 [22, 23]. ESMO-MCBS v1.1 für Nivolumab: A	
	6. Ausmaß des Zusatznutzens Für Nivolumab ist es die zweite Indikation beim Ösophaguskarzinom, hier für die adjuvante Therapie. Der primäre Endpunkt wurde mit einer signifikanten Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens erreicht. Nivolumab reduzierte insbesondere die Rate an Fernrezidiven (29% vs. 39%). Patienten mit Karzinomen beider Histologien profitierten signifikant (HR=0,61 für Plattenepithelkarzinome, HR=0,75 für Adenokarzinome). Die Ergebnisse einer Wirksamkeit von Nivolumab in dieser Indikation sind plausibel, nachdem Nivolumab seine Wirksamkeit in der metastasierten Situation und auch Pembrolizumab eine Wirksamkeit in dieser Indikation zeigte [20]. Im Namen aller weltweitern Ko-Autoren konnte Prof. Markus Möhler aus Mainz auf dem ESMO September 2021 die weiteren ganz aktuellen Ergebnisse mit längerem medianen Follow-up für 32,2 Monate präsentieren [24]. Die Daten lassen sich folgendermaßen zusammenfassen: - Die adjuvante Therapie mit Nivolumab zeigte weiterhin eine klinisch bedeutsame Wirksamkeit mit längerer Nachbeobachtung, - Die längere Nachbeobachtung zeigte außerdem statistisch richtungsweisend sich verbessernde Hazard Ratios für das DFS aller Patienten und DFS in mehreren	In der Gesamtbetrachtung steht dem positiven Effekt bei den Rezidiven ein Nachteil bei den Nebenwirkungen gegenüber. Der Nachteil in der Kategorie Nebenwirkungen stellt den positiven Effekt hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven insgesamt nicht infrage. Aufgrund der fehlenden Daten zum Gesamtüberleben und den sich hieraus ergebenden Unsicherheiten, lässt sich der Zusatznutzen von Nivolumab jedoch nicht quantifizieren. 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 Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.

	Untergruppen hin, einschließlich Patienten mit GEJ-Krebs und Adenokarzinom, und für das Fernmetastasen-freie Überleben DMFS. - Es zeigte sich eine 13-monatige Verbesserung des medianen Fernmetastasen-freien Überlebens (DMFS) und eine 29%ige Verringerung des Risikos eines Fernrezidivs oder -todes. - Die Häufigkeit der Nebenwirkungen entsprach früheren Ergebnissen. - Es wurden keine neuen Sicherheitssignale identifiziert. Die Ergebnisse zeigen auch, dass die Immuntherapie gut durchführbar ist und die Lebensqualität der Patienten gegenüber Placebo nicht verschlechtert. Zu diskutieren sind: <u>Kontrollarm</u> Nach präoperativer RCT und OP bestand bisher keine Indikation zur adjuvanten Therapie. Entsprechend ist die zweckmäßige Vergleichstherapie des beobachtenden Abwartens korrekt. Das DFS im Kontrollarm erscheint mit einem Median von 10,4 Monaten kurz. In einer bisher nur als Kongressbeitrag publizierten Registerstudie aus den Niederlanden betrug das OS für Patienten mit Tumorrest nach CRT ohne Nachbehandlung median 19,2 Monate (Pape, ASCO 2021). Das ungünstige DFS in der CheckMate 577 Studie könnte an der negativen Patientenselektion der Studie liegen. Auffällig ist ein hoher Anteil von Hochrisikopatienten mit fehlendem Downsizing (ypT3-4) oder anhaltend	

	positiven Lymphknoten (ypN+) von nahezu 60%. Diese Daten liegen aus der niederländischen Studie bisher nicht vor. TPS Score Die Expression von PD-L1 hat einen Einfluss auf das Ansprechen auf Immuncheckpoint-Inhibitoren beim metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus. Diese Beobachtung trifft nicht auf die adjuvante Situation in CheckMate 577 zu. Das Ergebnis unterschied sich nicht zwischen PD-L1 positiven (HR 0,75) oder negativen Tumoren (HR 0,73). Allerdings ist zu berücksichtigen, dass für die Beurteilung teilweise Ergebnisse der Biopsie vor Chemoradiotherapie ausgewertet wurden (TPS score ≥ 1% oder <1%). Endpunkte Der Endpunkt des krankheits- oder des ereignisfreien Überlebens ist geeignet, um den Einfluss des zu prüfenden Arzneimittels zu evaluieren. Er ist als Endpunkt sowohl bei der Zulassung als auch bei der Nutzenbewertung anerkannt. Offen ist der Einfluss von Nivolumab auf die Gesamtüberlebenszeit. In diese Berechnung geht auch der Einfluss eines möglichen Einsatzes von Nivolumab oder anderer Immuntherapien im Fall des Rezidivs ein. Diese Daten stehen aus und werden erst ausgewertet, wenn eine ausreichende Zahl von Ereignissen eingetreten ist. Obwohl in der CheckMate 577 Studie bisher keine Daten zum Gesamtüberleben berichtet wurden, hat die Europäische Kommission im September 2021 eine Zulassung für die adjuvante Immuntherapie mit Nivolumab für beide histologische Typen erteilt.	

	Im Namen aller weltweitern Ko-Autoren konnte Prof. Markus Möhler aus Mainz auf dem ESMO September 2021 die weiteren ganz aktuellen Ergebnisse mit längerem medianen Follow-up für 32,2 Monate präsentieren: Zusammenfassend lässt sich hier sagen, dass - adjuvant Nivolumab weiterhin eine klinisch bedeutsame Wirksamkeit mit längerer Nachbeobachtung zeigte. - Die längere Nachbeobachtung zeigt außerdem statistisch richtungsweisend sich verbessernde Hazard Ratios für das DFS aller Patienten und DFS in mehreren Untergruppen hin, einschließlich Patienten mit GEJ-Krebs und Adenokarzinom, und für das fernmetastasenfreie Überleben DMFS. - Es zeigt sich 13-monatige Verbesserung des medianen fernmetastasenfreien Überlebens (DMFS)und eine 29%ige Verringerung des Risikos eines Fernrezidivs oder -todes mit Nivo. - Die Häufigkeit der Nebenwirkungen entsprach früheren Ergebnissen. - es wurden keine neuen Sicherheitssignale identifiziert Nivolumab ist damit ein neuer, klinisch relevanter Standard in der adjuvanten Therapie von Nivolumab von Karzinomen des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs mit Resterkrankung nach präoperativer Radiochemotherapie, unabhängig von Histologie und PD-L1-Expression.	

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2015 - 2016, Häufigkeiten und Trends: Ösophagus, 12. Ausgabe 2020; 28 – 30.
2. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Dezember 2018. https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/021-023OL.html
3. Stahl M et al.: Ösophaguskarzinom, Onkopedia, April 2021. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom/@@guideline/html/index.html
4. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M et al.: Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. N Engl J Med 326:1593–1598, 1992. DOI: 10.1056/NEJM199206113262403
5. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A et al.: Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. JAMA 281:1623–1627, 1999. DOI: 10.1001/jama.281.17.1623
6. Al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A et al.: Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study. J Clin Oncol 15:277–284, 1997. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.1.277
7. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N et al.: Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. J Clin Oncol 23:2310–2317, 2005. DOI: 10.1200/JCO.2005.00.034
8. Stahl M, Wilke H, Stuschke M et al.: Clinical response to induction chemotherapy predicts local control and long-term survival in multimodal treatment of patients with locally advanced esophageal cancer. J Cancer Res Clin Oncol 131:67–72, 2005. DOI: 10.1007/s00432-004-0604-5
9. Bedenne L, Michel P, Bouché O et al.: Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. J Clin Oncol 25:1160–1168, 2007. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.7118
10. Nimptsch U, Mansky T: Hospital volume and mortality for 25 types of inpatient treatment in German hospitals: observational study using complete national data from 2009 to 2014. BMJ Open 7:e016184, 2017. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016184
11. Karran A, Blake P, Chan D, Reid TD, Davies IL, Kelly M et al.: Propensity score analysis of oesophageal cancer treatment with surgery or definitive chemoradiotherapy. Br J Surg. 101:502–510, 2014. DOI: 10.1002/bjs.9437
12. Chang DT, Chapman C, Shen J, Su Z, Koong AC: Treatment of esophageal cancer based on histology: a surveillance epidemiology and end results analysis. Am J Clin Oncol 32:405–410, 2009. DOI: 10.1097/COC.0b013e3181917158
13. Hulshoff MCCM, Geijsen D, Rozema T, Oppendijk V, Buijsen J, Jost N et al.: A randomized controlled phase III multicenter study on dose escalation in definitive chemoradiation for patients with locally advanced esophageal cancer: ARTDECO study. J Clin Oncol Januar

2020;38(suppl 4): Abstract 281, 2020. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.281

14. Honing J, Smit JK, Muijs CT, Burgerhof JGM, de Groot JW, Paardekooper G et al.: A comparison of carboplatin and paclitaxel with cisplatinum and 5-fluorouracil in definitive chemoradiation in esophageal cancer patients. Ann Oncol 25:638–643, 2014. DOI: 10.1093/annonc/mdt589

15. Conroy T, Galais M-P, Raoul J-L, Bouché O, Gourgou-Bourgade S, Douillard J-Y et al.: Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. Lancet Oncol 15:305–314, 2014. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70028-2

16. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJH, Nicolson M et al.: Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med 355:11–20, 2006. DOI: 10.1056/NEJMoa055531

17. Al-Batran S, Homann N, Pauligk C, Goetze T, Meiler J, Kasper S et al.: Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. Lancet 393:1948-1957, 2019. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1

18. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer H-J, Riera-Knorrenschild J et al.: Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. J Clin Oncol 27:851–856, 2009. DOI: 10.1200/JCO.2008.17.0506

19. Klevebro F, Alexandersson von Döbeln G, Wang N, Johnsen G, Jacobsen A-B, Friesland S et al.: A randomized clinical trial of neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction. Ann Oncol 27:660–667, 2016. DOI: 10.1093/annonc/mdw010

20. Kato K, Cho B, Takahashi M, Okada M, Lin C, Chin K, u.a. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase III trial. Lancet Oncol. November 20:1506-1517, 2019. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30626-6

21. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, van Cutsem E, u.a. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer. N Engl J Med 384:1191-1203, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2032125

22. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: 10.1093/annonc/mdv249

23. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: 10.1093/annonc/mdx310

24. Moehler M, Ajani JA, Kuzdzal J et al.: Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer (EC/GEJC) following neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT): 14-month follow-up of CheckMate 577. Ann Oncol 32 (suppl_5): S1040-S1075. DOI: 10.1016/annonc/annonc708. https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/adjuvant-nivolumab-in-resected-esophageal-or-gastroesophageal-junction-cancer-ec-gejc-following-neoadjuvant-chemoradiotherapy-crt-14-month-fol

25. Shah MA, Hofstetter WL, Kennedy EB et al.: Immunotherapy in Patients With Locally Advanced Esophageal Carcinoma: ASCO Treatment of Locally Advanced Esophageal Carcinoma Guideline Rapid Recommendation Update. J Clin Oncol 39:3182-2184, 2021. DOI: 10.1200/JCO.21.01831 https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249

5.3 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	15.12.2021
Stellungnahme zu	Nivolumab/Opdivo® Adjuvante Behandlung der Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neo-adjuvanter Chemoradiotherapie. IQWiG-Bericht – Nr. 1249, Dossierbewertung A21-108, Version 1.0, Stand 29.11.2021
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 1. Dezember 2021 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff 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 (1). Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zum Ergebnis „Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen“ (2). F. Hoffmann-La Roche entwickelt den monoklonalen anti-TIGIT-Antikörper Tiragolumab in unterschiedlichen Indikationen beim Ösophaguskarzinom. Roche Pharma AG nimmt im Folgenden zur Dossierbewertung des IQWiG zu Nivolumab Stellung.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
6, 27-30	**Bewertung der Therapieabbrüche bei einer Placebo-kontrollierten Studie** Anmerkung: Das IQWiG stellt in seiner Nutzenbewertung einen patientenrelevanten Nachteil im Endpunkt „Abbruch der Therapie wegen eines UE“ fest: *„Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nivolumab im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten.*“ Vorgeschlagene Änderung: Es bestehen keine patientenrelevanten Nachteile für die Patienten im Prüfarm gegenüber dem Kontrollarm im Endpunkt „Abbruch der Therapie wegen eines UE“. *Roche begründet dies wie folgt*:	*Abbruch wegen UE* Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund eines UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nivolumab.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Verträglichkeit eines Arzneimittels ist auf Grund der Relevanz für den Patienten für die Nutzenbewertung von zentraler Bedeutung. Zu bewerten ist dabei, ob ein neues Behandlungsschema dem Patienten *gegenüber der bisherigen Standardtherapie* relevante Nachteile bereitet. In diese Bewertung geht neben den statistischen Unterschieden in den Hauptkategorien vor allem ein, ob eventuelle unerwünschte Ereignisse behandelbar sowie vollumfänglich reversibel sind. Im vorliegenden Verfahren wird die adjuvante Therapie mit Nivolumab gegenüber der Placebogabe als – vom IQWiG anerkannte – Operationalisierung des beobachtenden Abwartens verglichen. Anders als bei einem Vergleich von zwei aktiven Therapieschemata ist damit ein Vorteil der Prüfbehandlung gegenüber der Kontrolltherapie in den Endpunkten zur Verträglichkeit grundsätzlich nicht zu erwarten. Bemerkenswert ist im vorliegenden Fall zunächst, dass die Verabreichung von Nivolumab weder die Gesamthäufigkeit der UE noch die patientenrelevanten Kategorien der schweren, schwerwiegenden oder fatalen UE beeinflusst. Der statistisch signifikante Effekt in der Kategorie „Abbruch wegen eines UE“ ist aus Sicht von Roche nicht patientenrelevant. Den betroffenen Patienten entsteht durch den Abbruch der Behandlung	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	per se im Vergleich zum Kontrollarm kein Nachteil. Das UE, das zum Abbruch geführt hatte, ist an anderer Stelle (als schweres oder sUE) bereits bewertet worden, und der Abbruch als solcher bedeutet gegenüber dem Kontrollarm keinen Nachteil, sondern *status idem*: keine aktive Behandlung.	

Literaturverzeichnis

1. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation; August 2021.

2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). A21-108 - Nivolumab: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5038/2021-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab_D-728.pdf [aufgerufen am: 10.12.2021].

5.4 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	20.12.2021
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)
Das IQWiG zieht den Endpunkt Rezidive (operationalisiert über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben) als patientenrelevanten Endpunkt für die Nutzenbewertung heran.(1) Der pharmazeutische Unternehmer definiert das krankheitsfreie Überleben als den Zeitraum zwischen Randomisierung und dem ersten Auftreten eines Rezidivs oder Tod. Ein Rezidiv ist definiert als das Auftreten von einer oder mehrerer neuer Läsionen, welche lokal, regional oder entfernt zur primär resezierten Stelle liegen.(2) Im vorliegenden Anwendungsgebiet werden Patienten mit einem potentiell kurativen Therapieansatz behandelt. Das Auftreten eines Rezidivs bedeutet ein Scheitern dieses kurativen Therapieansatzes und stellt daher einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Grundsätzlich wird auch die Erhebung des Endpunktes Gesamtüberleben im kurativen Setting als relevant angesehen. Jedoch lassen sich aufgrund des kurativen Settings selten Vor- oder Nachteile ableiten. MSD begrüßt die Sichtweise des IQWiG, indem nicht nur das Auftreten von Rezidiven, sondern auch die Zeit bis zum Auftreten dieser als patientenrelevant bewertet wird. Aus Patientensicht ist sowohl das Auftreten eines Rezidivs allgemein als auch die rezidiv-freie Zeit von hoher Bedeutung. Für den Patienten bedeutet das frühe Auftreten eines Rezidivs physisch und psychisch belastende, therapeutische Konsequenzen, sowie den Übergang in eine von nun an reine palliative	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Therapiesituation einschließlich der damit einhergehenden psychologischen Belastungen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nivolumab (Karzinome des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2021 [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5038/2021-09-01_Nutzenbewertung- IQWiG_Nivolumab_D-728.pdf; Zugriff am 10.12.2021.

2. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V_Modul 4 2021 [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5037/2021_08_24_Modul4P_Nivolumab.pdf; Zugriff am 10.12.2021.

5.5 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.12.2021
Stellungnahme zu	Nivolumab (Opdivo)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Dezember 2021 eine Nutzenbewertung zu Nivolumab (Opdivo) von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA veröffentlicht. Nivolumab im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung der Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA beobachtendes Abwarten fest. In seiner Bewertung sieht das IQWiG einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Die Bewertung ergibt sich aus einer Abwägung der Vorteile bei Rezidiven und der negativen Effekte bei Nebenwirkungen. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharma-zeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicher-weise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen. Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischen-zeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.	
Anwendung des generischen, nicht evidenz-basierten 15%-Richtwertes Das IQWiG wendet in der Nutzenbewertung seine Methodik zu den Anforderungen an die Responseschwellen gemäß dem IQWiG-Methodenpapier 6.0 an. Der vfa hatte die angewandte Methodik des IQWiG zum Umgang mit Responder-Analysen bereits im Stellungnahme-Verfahren zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 sowie zur	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Änderung der VerfO des G-BA kritisiert. Der vfa ist der Ansicht, dass die Anwendung eines generischen Richtmaßes zur Bewertung von geeigneten Responder-Schwellen problematisch ist: • Das Richtmaß wurde nicht unter Beteilung von Patientinnen und Patienten ermittelt. • Das Richtmaß ist regelhaft höher als die MID-Werte, die bislang in AMNOG-Verfahren akzeptiert wurden. Durch die Anwendung des Richtmaßes würden fast alle bisher im AMNOG akzeptierten MID Ihre Gültigkeit verlieren. • Positive wie auch negative PRO-Effekte werden mit geringerer Wahrscheinlichkeit als statistisch signifikant entdeckt als mit etablierten MID-Schwellenwerten. • Das Richtmaß verfolgt einen „one-size-fits-all“-Ansatz, der bestehenden Unterschiedlichkeiten von MIDs nicht gerecht wird, die für bestimmte Patientinnen und Patienten mit Erkrankungen in speziellen Fragebögen individuell verschieden sein können. • Das Richtmaß folgt nicht dem Entwicklungsansatz der internationalen Wissenschaft, die Bewertungsstandards von MIDs durch sinnvolle Qualitätskriterien zu verbessern. • Das Richtmaß ist weder allgemein akzeptiert, noch etabliert. Es entspricht nicht dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse sowie den international anerkannten Kriterien und Standards der evidenzbasierten Medizin.	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zuletzt hat auch die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) in ihrer Stellungnahme den Ansatz als *„nicht hinreichend belegt und im strengen Sinne nicht evidenz-basiert“* bezeichnet (Quelle: https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Stellungnahmen/Medizinische_Versorgung/20210723_AWMF_Stellungnahme-Verfahrensordnung.pdf). Umso weniger nachvollziehbar ist, dass der methodische Ansatz, der die Sichtweise der wissenschaftlichen Gemeinschaft, der Zulassungsbehörden sowie anderer HTA-Organisationen außer Acht lässt und die Bestrebungen um verbesserte MID-Bewertungskriterien konterkariert, im Rahmen der AMNOG-Nutzenbewertung bedenkenlos angewandt wird.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

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

hier: Nivolumab

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 11. Januar 2022
von 10:00 Uhr bis 10:51 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Ehrhart

Frau Dr. Kupas

Frau Dr. Laue

Frau Rupp

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS):**

Herr Prof. Dr. Möhler

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

Herr Prof. Dr. Stahl

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG:**

Herr Enderlein

Frau Märtl

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

Herr Priv. – Doz. Dr. Kruger

Frau Dr. Pointner

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.:**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, guten Morgen und herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zur ersten Anhörungswelle, heute der zweite Tag. Allen, die wir nicht gestern schon dabei hatten, wünschen wir an dieser Stelle ein gutes und frohes neues Jahr, in dem wir hoffentlich wieder ein bisschen mehr alte Normalität erleben, als wir es in den vergangenen zwei Jahren hatten. Aber nichtsdestotrotz müssen wir heute die Anhörung auch wieder auf digitalem Wege machen.

Wir haben es bei dieser Anhörung mit einem neuen Anwendungsgebiet von Nivolumab zu tun, hier adjuvante Behandlung der Karzinome des Ösophagus und/oder des entsprechenden Übergangs. Wir haben als Basis der heutigen Anhörung die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. November des vergangenen Jahres, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Stellung genommen hat, außerdem als Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft, die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie und die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten in einer gemeinsamen Stellungnahme, dann als weitere pharmazeutische Stellungnehmer MSD Sharp & Dohme und Roche Pharma AG sowie als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wie auch im letzten Jahr müssen wir an dieser Stelle die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder Wortprotokoll führen. Für Bristol-Myers Squibb ist Frau Dr. Kupas zugeschaltet, die auch im letzten Jahr immer anwesend war, außerdem Frau Rupp, Frau Dr. Laue und Frau Ehrhart. Für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten ist Herr Professor Dr. Möhler zugeschaltet, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Stahl, für den vfa Herr Dr. Rasch, für Roche Herr Enderlein und Frau Märtl sowie Herr Dr. Kruger und Frau Dr. Pointner von MSD. Ist noch jemand dabei, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Dann gebe ich zunächst dem pU die Möglichkeit, um auf die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte der Dossierbewertung und des neuen Anwendungsgebietes einzugehen. Anschließend werden wir in die Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. – Frau Kupas, bitte schön.

Frau Dr. Kupas (BMS): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Danke für die freundliche Begrüßung. Wir freuen uns sehr, dass wir heute wieder einmal mit Nivolumab zu einer mündlichen Anhörung bei Ihnen sind.

Bevor ich kurz auf die aus unserer Sicht wichtigen Punkte eingehe, möchte ich aber erst unser Team vorstellen, was heute mit mir hier ist und Ihre Fragen beantworten wird, coronabedingt leider nicht im selben Raum; so ist es leider in diesen Zeiten. Frau Ehrhart ist Statistikerin und ist für alle methodischen Aspekte zuständig, Frau Dr. Laue wird Ihre Fragen zu medizinischen Aspekten zu der Studie beantworten, und Frau Rupp wird alle weiteren Fragen zum Dossier beantworten. Ich bin Katrin Kupas und leite bei BMS Deutschland den Bereich Biostatistik.

Zunächst möchte ich ein paar Worte zur Indikation sagen. Wir haben mit Nivolumab erstmals ein Arzneimittel für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Karzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs zugelassen, bei denen nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie, gefolgt von einer kompletten Resektion, noch eine pathologische Resterkrankung besteht. Diese Patienten besitzen folglich ein deutlich erhöhtes Rezidivrisiko. In Ermangelung wirksamer und zugelassener Therapieoptionen besteht für diese Patienten ein hoher medizinischer Bedarf an wirksamen Therapien, die das Risiko eines Rezidivs reduzieren können. Mit Nivolumab steht nun erstmals eine solche Therapieoption zur Verfügung.

Das Ziel einer adjuvanten Therapie ist es, das Risiko eines Rezidivs zu verringern und damit die Chance auf Heilung zu erhalten, ohne dabei Lebensqualität zu beeinträchtigen oder Einbußen bei Sicherheit und Verträglichkeit hinzunehmen. In der Studie CheckMate 577 zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Nivolumab beim rezidivfreien Überleben. Die Behandlung mit Nivolumab reduziert das Risiko für ein Rezidiv oder Tod ohne vorheriges Rezidiv um 33 Prozent gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“. Das mediane DFS ist mit 22 Monaten unter Nivolumab doppelt so lang wie unter beobachtendem Abwarten.

Auch für den Endpunkt „Fernmetastasenfreies Überleben“ zeigen sich konsistente Ergebnisse. Hier konnte das Risiko um 26 Prozent gesenkt werden. Bei den patientenberichteten Endpunkten für Morbidität und Lebensqualität sehen wir keine Unterschiede im Vergleich zum beobachtenden Abwarten, und auch bei drei der vier Hauptkategorien der unerwünschten Ereignisse, nämlich bei jeglichen schwerwiegenden und schweren unerwünschten Ereignissen, zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede gegenüber Placebo.

Einzig bei UE, die zum Therapieabbruch führen, trat ein signifikanter Unterschied zugunsten des Kontrollarmes auf. Es waren aber insgesamt nur 13,7 Prozent der Nivolumab-Patienten gegenüber 5,8 Prozent der Patienten mit beobachtendem Abwarten, die die Therapie wegen UE abgebrochen haben. Auch können Patienten, die vorzeitig abbrechen, weiterhin von den Effekten der bereits erfolgten Therapie profitieren.

Für das Gesamtüberleben liegen uns leider noch keine Ergebnisse vor. Zum Zeitpunkt der ersten Interimsanalyse, die zeitlich an die erste DFS-Analyse gekoppelt war, waren die angestrebten OS-Ereignisse noch nicht eingetreten, und auch die vordefinierte Signifikanzschwelle wurde nicht erreicht. BMS blieb daher verblindet, um die Integrität der Daten nicht zu gefährden. Zum Ad-hoc-Datenbankschluss vom Februar 2021, für den wir DFS-Ergebnisse im Dossier mit dargestellt haben, waren auch die geplanten Ereignisse für die zweite formale Interimsanalyse noch nicht erreicht. Diese wird voraussichtlich Ende des ersten Quartals 2022 erfolgen, also ziemlich bald.

Bis zu diesem Zeitpunkt werden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben weiterhin weitgehend verblindet bleiben, um die Integrität der Daten zu schützen. Angesichts der zu erwartenden relativ kurzen Überlebenszeit nach dem Rezidiv und angesichts des bekannten Sicherheitsprofils von Nivolumab sowie vor dem Hintergrund der nicht signifikanten ersten Interimsanalyse wird jedoch ein Nachteil beim Gesamtüberleben als extrem unwahrscheinlich angesehen; das hat auch die EMA so bewertet.

Zusammenfassend erfüllt aus unserer Sicht die Behandlung mit Nivolumab im Vergleich zum gegenwärtigen Versorgungsstandard in beträchtlichem Maße die gesteckten Therapieziele für Patienten. Durch Nivolumab wird hier eine Versorgungslücke geschlossen. Aus unserer Sicht ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT „Beobachtendes Abwarten“. Das rezidivfreie Überleben ist ein relevantes Maß zur Bewertung des Therapieerfolgs im kurativen Setting. Es gilt, die Tumorfreiheit so lange wie möglich zu erhalten.

Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren, wir freuen uns darauf, mit Ihnen diese und weitere Aspekte zu diskutieren, und gehen gern auf Ihre Fragen ein. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Kupas, für diese Einleitung. – Ich habe zwei Fragen; die erste geht an die Kliniker. Meine Frage an die Kliniker ist, ob Sie bei der Anwendung von Nivolumab in der adjuvanten Situation im vorliegenden Anwendungsgebiet möglicherweise weitere Faktoren sehen, die besonders zu berücksichtigen oder zu beobachten sind, zum Beispiel die Histologie oder der PD-L1-Status.

Außerdem haben wir gesehen, dass in der CheckMate 577 in der Kontrollgruppe eine relativ kurze Zeit bis zum Auftreten eines DFS-Ereignisses vorlag. Wie schätzen Sie vor diesem

Hintergrund die Aussagekraft dieser Daten ein? – Das würde mich auch als zweite Frage an den pharmazeutischen Unternehmer interessieren, wie Sie diese relativ kurze Zeit bis zum Auftreten eines DFS-Ereignisses in der Kontrollgruppe einschätzen.

Sie hatten schon gesagt, Frau Dr. Kupas, dass Sie zum Ende des ersten Quartals 2022 mit Interimsdaten rechnen. Vielleicht können Sie uns auch noch zwei oder drei Takte dazu sagen, was dann ganz konkret zu erwarten ist.

Aber als Erstes die Frage an die Kliniker: Was wären möglicherweise weitere besonders zu berücksichtigende oder zu beachtende Faktoren, und wie sehen Sie in der CheckMate 577 die relativ kurze Zeit bis zum Auftreten des DFS-Ereignisses in der Kontrollgruppe? – Herr Professor Möhler.

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Vielen herzlichen Dank für die Möglichkeit, auch noch mal zusätzlich einen Kommentar zu geben. Wie Sie wahrscheinlich gesehen haben, bin ich auch Letztautor im „New England Journal Medicine“ für diese Studie und durfte auf dem ESMO letztes Jahr im September das Update präsentieren. Dort zeigt sich für die statistische Auswertung zusätzlich eine numerische direktionale Verbesserung der Hazard Ratios sowohl für das krankheitsfreie Überleben als auch für das metastasenfreie Überleben, und zwar von 30 auf 33 Prozent Reduktion des Risikos der Recurrence oder Death. Das heißt, die Studie wird im langfristigen Verlauf bereits im Vergleich zum April letzten Jahres im September, nach einem halben Jahr, statistisch für das metastasenfreie und krankheitsfreie Überleben nochmals um 3 Prozent besser. Also, hier ist ganz klar entscheidend: Die Verbesserung ist klinisch hochsignifikant.

Unser Ziel in dieser Studie war, gerade die Patienten, die eine gute Prognose haben, nämlich die eine pathologisch komplette Regression haben, auszuschließen. Das sind etwa 20 bis 30 Prozent. Damit haben wir in dieser Studie die Hochrisikopatienten, und daher ist es für uns ein beträchtlicher Zusatznutzen. Dies zeigt sich sicherlich auch im zukünftigen Gesamtüberleben, da wir jetzt für das metastasenfreie Überleben und das progressionsfreie Überleben PFS 2 ebenfalls statistisch signifikant sind. Also, für uns als Kliniker ist entscheidend, dass wir hier die Hochrisikopatienten behandeln, etwa 80 Prozent aller Patienten, und die guten sowieso schon ausgeschlossen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Möhler. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann das wohl nur noch ergänzen. Ich glaube, es ist trotzdem für uns schön, dass wir das neue Jahr mit so einem Verfahren anfangen können. Eigentlich ist es das, was wir gerne möchten: Dass wir nicht am Ende noch ein paar Monate mit einem guten Hazard Ratio herausgewinnen, sondern dass wir möglicherweise eine Heilung hinbekommen. Und das Entscheidende für uns sind die Langzeitüberlebenskurven. Da geht es nicht nur darum, dass der Median verbessert ist, sondern wenn man nach drei Jahren schaut, dann liegt die Rate der Patienten, die krankheitsfrei überleben, hochsigifnikant höher als die im Kontrollarm. Der Punkt, den Herr Möhler meines Erachtens hier als ganz entscheidend nennt, ist Folgendes: Hier werden nicht alle Patienten in einem Topf, in einer Adjuvanzgruppe behandelt, sondern es werden nur diejenigen behandelt, die einen Rest nach Radiochemotherapie haben.

Dann komme ich zu dem zweiten Teil Ihrer Frage vom Anfang, Herr Hecken, was der PD-L1-Status bedeutet. Das ist hier ein Problem, weil der PD-L1-Status nicht komplett vor Beginn der adjuvanten Therapie bestimmt wurde, sondern zum Teil zu Beginn. Wir hatten ganz am Anfang, als wir Immuncheckpointinhibitoren mit Ihnen diskutiert haben, schon einmal darauf hingewiesen, dass unter anderem Strahlentherapie, aber auch Chemotherapie die Expression vom PD-L1 beeinflusst. Das heißt, hier ist das als prädiktiver Marker nicht so sehr hilfreich. Deswegen können wir, obwohl wir das Ösophaguskarzinom rauf und runter diskutieren, hier nicht so gut damit umgehen, weil dies in der Studie nicht so erfasst wurde. Da wir hier aber eine relativ kleine Gruppe von Patienten haben – das sind ja unter 1.000 pro Jahr in

Deutschland –, denken wir, dass das hier eine sehr angemessene Selektion ist, entsprechend dem, was wir klinisch an Bedarf haben.

Vielleicht noch als Ergänzung; Herr Möhler hatte schon versucht, auf die Kategorie einzugehen: Wir richten uns ja gerne nach der ESMO-Skala. Sie hat hier die höchstmögliche Bewertung für diese Ergebnisse gegeben, nämlich ein A.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke schön, Herr Wörmann. – Ich habe jetzt Frau Laue zu der Frage. Ich hatte ja auch die Frage nach DFS und danach adressiert, wie es mit den Daten im ersten Quartal 2022 aussieht.

Frau Dr. Laue (BMS): Nur kurz noch zu den Statements, die die Ärzte gerade abgegeben haben. Der PD-L1-Status, der hier zur Bewertung herangezogen wird, war tatsächlich der PD-L1-Status nach der Chemoradiotherapie. Da würde ich natürlich zustimmen, dass das den höchsten prädiktiven Wert hat, auch für die Therapie, weil er sich aufgrund der Vortherapien natürlich noch verändern kann. Wir haben beide erhoben, aber nur diesen für die Stratifizierung angewendet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann vielleicht noch mal an Frau Kupas: Was erwarten Sie konkret Ende erstes Quartal 2022?

Frau Dr. Kupas (BMS): Die Frage beantworte ich gerne, soweit ich sie beantworten kann. Es ist halt eine zweite Interimsanalyse. Wir haben auch da wieder ein justiertes Alpha, es wird auf Signifikanz getestet. Wenn diese Analyse signifikant ist, wird natürlich entblindet, und wir haben uns auch verpflichtet, die Daten zu publizieren. Wenn sie nicht signifikant ist, kann es sein, dass wir bis zur finalen Analyse 2024 warten müssen. Mehr kann ich noch nicht sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das heißt, 2024 haben wir auf alle Fälle den finalen Schnitt?

Frau Dr. Kupas (BMS): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Herr Blindzellner, bitte.

Herr Blindzellner: Vielen Dank. – Ich würde auch gern zu den Gesamtüberlebensdaten zurückkommen. Sie hatten das in Ihrem Eingangsstatement schon erwähnt, Frau Dr. Kupas. Zunächst ist es ja hier nicht das erste Verfahren, bei dem wir im Rahmen der Nutzenbewertung nur Interimsdatenschnitte zum Gesamtüberleben vorliegen haben. Das hatten wir in der Vergangenheit eigentlich in den meisten Fällen im Bereich der Onkologie, auch schon in einigen Verfahren mit Bristol-Myers Squibb, und in einigen Verfahren hatten Sie dort auch bereits Interimsdatenschnitte eingereicht, obgleich die vom SAP geforderten Ereignisse für die finale Analyse noch nicht vorlagen.

In diesem Verfahren haben Sie die Gesamtüberlebensdaten, obwohl der Datenschnitt durchgeführt wurde, mit dem Argument nicht eingereicht, sie seien zum Zwecke der Integrität der Daten weiterhin verblindet. Mich würde interessieren, ob es sich bei diesem Verfahren um ein neues Vorgehen im Hause BMS handelt, weil das aus meiner Sicht zu einigen Verfahren der Vergangenheit im Widerspruch steht, und ob es in Zukunft in Ihrem Haus weiter so sein wird, dass Gesamtüberlebensdaten dann letztlich nur zur Verfügung stehen, wenn sie im Rahmen der ursprünglich im SAP geplanten Fallzahlplanung statistisch signifikant sind, sie jedoch dann, wenn sie das nicht sind, grundsätzlich nicht mehr für die Nutzenbewertung zur Verfügung gestellt werden könnten. Das wäre aus meiner Sicht ein neues Vorgehen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kupas, können Sie dazu etwas sagen?

Frau Dr. Kupas (BMS): Darauf antworte ich sehr gerne. – Bei den Verfahren, bei denen ich verantwortlich war, war es so, dass die Interimsanalyse positiv war und wir dann auch die Daten vorlegen konnten. Wenn eine Interimsanalyse negativ ist, bleiben wir immer verblindet; das ist auch ein Standardvorgehen, das muss auch so sein. Dazu gibt es auch eine ICH-Guideline: Um die Integrität der Daten zu wahren, darf man nicht entblinden. Anderenfalls

können wir in der Zukunft keine statistisch sauberen Aussagen mehr treffen. Das ist kein neues Vorgehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Blindzellner, okay, oder Nachfrage?

Herr Blindzellner: Ich hatte mich zum Beispiel auf den Beschluss D-241, Nivolumab/Ipilimumab, bezogen. Das ist schon eine Zeit her, aber dort hatten Sie Interimsdatenschnitte eingereicht, die aus meiner Sicht, soweit ich das nachvollziehen konnte, nicht statistisch signifikant im Sinne der ursprünglichen Fallzahlplanung war. Auch viele andere pUs tun das nicht und reichen Gesamtüberlebensdaten ein, obgleich sie noch nicht im Sinne der ursprünglichen Fallzahlplanung statistisch signifikant sind. Ich bin deswegen etwas überrascht.

Auch das IQWiG hatte das ja in seinem Bericht beschrieben. Vielleicht kann Herr Vervölgyi dazu auch noch etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kupas.

Frau Dr. Kupas (BMS): Zu Nivolumab, Melanom, Adjuvanz, 2018: Bei der ersten Bewertung hatten wir nur die Daten aus der Ipilimumab-Studie für das OS vorliegen. Wir konnten erst beim Re-Assessment, nachdem das OS ausgelesen hat, die Daten vorlegen können. Auch da waren im ersten Verfahren keine OS-Daten verfügbar. OS ist hier als sekundärer Endpunkt Teil der Testhierarchie; das macht natürlich auch noch mal einen Unterschied. Wenn ich das nicht in der Testhierarchie habe, kann ich natürlich auch eine Interimsanalyse veröffentlichen. Wenn ich aber statistisch testen möchte und die Hierarchie definiert habe, dann darf ich die Daten nicht anschauen, weil ich sonst mein Alpha verbraucht habe und keine Aussage mehr treffen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Ich habe auch noch eine Frage dazu; denn Sie hatten ja geschrieben, dass Sie in der ersten Interimsanalyse geprüft haben, ob ungefähr 65 Prozent der Ereignisse erreicht sind. Das war in der ersten Interimsanalyse für das DFS nicht der Fall. In dem EMA-Datenschnitt waren es 64,3 Prozent. Haben Sie denn da auch noch einmal geprüft, ob die Regeln eingehalten werden könnten, sodass man eine Interimsanalyse hätte rechnen können, oder haben Sie diesen Datenschnitt geskipt? Das ist mir auch noch nicht klar, und von anderen pUs kenne ich es tatsächlich auch nicht so. Sie haben gerade die ICH E9, glaube ich, zitiert. Andere pUs machen das auch nicht. Also, das ist mir auch tatsächlich neu. Das ist das erste Mal, dass mir das an der Stelle so begegnet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Ehrhart vom pharmazeutischen Unternehmer.

Frau Ehrhart (BMS): Zu der ersten Interimsanalyse war die Analyse zu den DFS-Ereignissen geplant, und da waren, wie Sie sagen, die geplanten OS-Ereignisse noch nicht erreicht. Die zweite, die nächste OS-Interimsanalyse, ist geplant, wenn ungefähr 80 Prozent der Events da sind. Das war zum Zeitpunkt des von der EMA-geforderten Datenschnitts noch nicht erreicht. Deswegen wurde diese Analyse noch nicht durchgeführt. Wie wir auch geschrieben haben, wird diese Analyse jetzt im ersten Quartal diesen Jahres erfolgen, und BMS hat sich, wie schon gesagt, verpflichtet, diese Daten zu veröffentlichen, sobald entweder diese Interimsanalyse positiv ist oder die finale OS-Analyse erfolgen wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller dazu.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Ich habe noch eine Nachfrage zu der Frage, ob das jetzt ein neues Vorgehen ist. Sie haben das ja so begründet, dass Sie damit bei einer hierarchischen Testprozedur einen Alphaverlust hätten, wenn Sie entblinden, also die Ergebnisse bekannt werden würden.

Jetzt ist meine Frage dazu: Ist es nicht ohnehin so, dass einmal – das wurde auch schon diskutiert, auch im Stellungnahmeverfahren – durch den Endpunkt DFS, der ja auch die

Ereignisse des Versterbens mit drin hat, und zwar den Zeitpunkt des Versterbens, um zu berechnen, was das First Event ist, also das Rezidiv oder Versterben – – Somit ist ja nur noch ein winziger – – Also, einmal hätte man damit ohnehin schon Raten, und durch die Zeit von der Randomisierung bis zu diesem Ereignis, was ja dann durch die Statistiker bearbeitet wird, ist ja eigentlich – es sind ja nicht so viele Ereignisse – auch die Zeit Time-to-Event bekannt. Das ist der eine Punkt, also ob das nicht sowieso schon zumindest für BMS damit bekannt ist.

Das Zweite ist die Erhebung der schweren UE CTCAE. Da werden ja Events, die zum Tod führen, als Outcome als Grad 5 kategorisiert. Also, die sind bekannt; natürlich gibt es in der Safety-Population manchmal minimale Abweichungen, aber nicht wirklich relevante. Ich weiß nicht, ob das immer noch so gemacht wird; aber nach meiner Kenntnis werden auch die Ereignisse, die Todesfälle, die kein UE vorher hatten, also wo der Tod nicht das Outcome ist, sondern wo nur der Tod das bekannte Event ist, ebenfalls als UE nach CTCAE kategorisiert. Meiner Meinung nach müssten alle Todesereignisse in der Safety-Population ohnehin bekannt sein. Können Sie dazu etwas sagen? Ich verstehe nicht so ganz diese Entblindungsdiskussion, theoretisch ja, dass Sie sagen: Testhierarchie, Alphaverlust, aber de facto ist doch in solchen Studien bezüglich des OS meiner Auffassung nach die Entblindung ohnehin nicht gewährleistet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Frau Ehrhart.

Frau Ehrhart (BMS): Ja, wie Sie sagen, werden für die Berechnung mancher Endpunkte wie DFS oder UEs Todesfälle beurteilt oder benutzt. Für das DFS, also den Tod ohne Rezidiv, sind es weniger als 5 Prozent der Patienten, die das hatten, Tod ohne Rezidiv. Das heißt, aus diesen weniger als 5 Prozent der Todesfälle kann man nicht das OS, also das Gesamtüberleben, ableiten. Es liegt ja nur das Todesdatum vor, aber nicht die Gesamtüberlebensergebnisse. Die werden nicht berechnet und werden nicht benutzt. Das heißt, die liegen da auch nicht vor. Die Zielsetzung im Anwendungsgebiet ist ja die Heilung, und von daher ist rezidivfreies Überleben das Wichtigste, also eigentlich der Endpunkt für uns, der uns auch signifikante Vorteile verdeutlicht, die Nivolumab zeigt. Sobald das OS berechnet wird und veröffentlicht werden kann, wird es ja auch veröffentlicht. Das wird also besser.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Blindzellner.

Herr Blindzellner: Ich mache gleich da weiter, wo Frau Müller auch schon angefangen hat und was Sie gerade gesagt haben, Frau Ehrhart. Sie schreiben das auch in der Stellungnahme. Ich zitiere mal; da heißt es: In der Analyse des DFS wurde nur das exakte Sterbedatum für jeden einzelnen Patienten berücksichtigt, um zu erfassen, welches Event zuerst auftrat, nicht jedoch die Zeit bis zum Versterben. – Wenn Sie aber das exakte Sterbedatum für jeden einzelnen Patienten ohnehin kennen und Sie natürlich auch das Randomisierungsdatum jedes Patienten kennen – das brauchen Sie ja für jede andere Analyse auch –, dann ist es eine Schulalgebra-Übung, daraus das Gesamtüberleben auszurechnen. Damit kann ich auch nicht ganz nachvollziehen, weshalb Sie sagen, Sie müssen verblindet sein, weil man sich das letztlich mit dem Taschenrechner ausrechnen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Blindzellner. – Herr Wörmann, Sie haben einen Taschenrechner. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich wollte gar nicht den Taschenrechner herausholen, die Ambulanz herausholen, sondern nur darauf hinweisen, dass krankheitsfreies Überleben in der adjuvanten Situation für uns ein eigener hochwertiger Endpunkt ist, was die Patienten angeht, und zwar unter zwei Gesichtspunkten.

Das eine ist: Es ist gut, wenn die Patienten keine Metastasen haben. Sie haben die Daten von Herrn Möhler noch einmal zitiert bekommen. Die Patienten erkranken nicht am lokalen Rezidiv, sondern vor allem an Fernmetastasen, nicht mehr kurativ angehbar. Auch wenn sie daran nicht sofort sterben, ist das trotzdem ein hoher Wert.

Dazu kommt noch in der Sauberkeit der Auswertung, dass wir mit Pembrolizumab in der Erstlinientherpaie und Nivolumab in der Zweitlinientherapie bei diesem Karzinom ja auch mit den Immuncheckpointinhibitoren Optionen haben, die wir später einsetzen können und die sich natürlich langfristig im Overall Survival auswirken können. Insofern, glaube ich, ist für uns krankheitsfreies Überleben in der Positionierung in den Leitlinien im Moment sogar der wichtigste Endpunkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Kupas.

Frau Dr. Kupas (BMS): Dann hole ich jetzt den Taschenrechner heraus. – Natürlich ist es so, dass wir das Todesdatum kennen, und wir benutzen dieses Todesdatum. Wir schauen bei jedem Patienten, wenn wir den Endpunkt DFS ausrechnen: Welches Datum war eher? Hat der Patient ein Rezidiv gehabt, oder hat er Tod gehabt? Das erste Datum davon nehmen wir, und dann erst berechnen wir die Time-to-Event.

Theoretisch könnte ich, wenn ich in die Daten reinschauen könnte, was ich nicht darf, natürlich auch die Zeit bis zum Tod ausrechnen. Aber genau das können wir nicht machen; denn wenn wir das machten, dann könnten wir nicht mehr sauber testen. Dann hätten wir einfach ungeplant in die Daten hineingeschaut und könnten dann keine saubere Testung mehr machen, und wir möchten ja gerne Überlegenheit auch im OS in der Zukunft noch zeigen können. Deswegen machen wir diese vordefinierten Interimsanalysen. Die nächste kommt sehr bald. Sie stellen wir Ihnen sofort zur Verfügung, wenn wir sie haben; das ist ganz klar.

Aber genau dieses Ausrechnen ist der Knackpunkt: Das dürfen wir nicht tun, sonst gefährdeten wir die ganze Testhierarchie, und dann könnten wir keine Aussagen mehr treffen. Das wäre eigentlich auch schade, für ein Medikament keine Überlegenheit mehr zeigen zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kupas. – Jetzt noch mal Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Sie wissen ja, dass wir bei der frühen Nutzenbewertung Ergebnisse zum Gesamtüberleben heranziehen, ohne dass sozusagen darauf gepowert sein müsste usw. Für uns ist es nicht relevant, und meine Frage betrifft ein bisschen das, was auch Herr Vervölgyi angesprochen hat. Ich weiß jetzt nicht, ob wir nicht doch beim Melanom adjuvant in 2018 schon einmal eine ähnliche Konstellation hatten – das war ja auch von Bristol, also auch Nivolumab –, aber dass das einfach ein anderes Vorgehen ist, als es bisher in der frühen Nutzenbewertung üblich war. Sie haben gesagt, bei Ihnen war einfach dieser Fall bisher so noch nicht gegeben, dass die vordefinierte Eventzahl oder die Signifikanzgrenze für das OS nicht erreicht war, sodass Sie das sonst machen könnten.

Aber die Frage ist nach dem, was Sie auch noch mal erläutert haben: Klar, formal dürfen Sie das nicht auswerten. Der Statistiker, der in die Daten reinguckt und DFS sozusagen rechnet, und auch derjenige, der die Safety-Ereignisse wählt, ist meiner Auffassung nach – bisher wurde ich noch nicht eines Besseren belehrt – de facto entblindet. Das sind Ereignisse, das ist eine frühe Situation, die kann man, Entschuldigung, an einer Hand abzählen. Wer gut rechnen kann, kann es wahrscheinlich sogar im Kopf rechnen. Also, es ist eine ganz formale Herangehensweise.

Ich muss sagen, ich bin einfach ein bisschen unglücklich damit. Das IQWiG sagt, da sind vermutlich keine Nachteile zu erwarten, die EMA sagt das mit noch höherer Sicherheit; aber es bewegt sich alles auf einer Vermutungsebene. Ich habe nach wie vor nicht wirklich verstanden – – Die Frage ist: Gehen alle anderen pharmazeutischen Unternehmer dann statistisch nicht korrekt vor und gefährden sie sozusagen ihre Aussagen zum Gesamtüberleben, die sie treffen, wenn sie, wie in onkologischen Erkrankungen üblich, uns bei Interimsanalysen auch dann, wenn das für diesen Zeitpunkt nicht präspezifiziert war, die Ergebnisse zum Gesamtüberleben vorlegen? Das ist der Punkt, der, denke ich, hier auch von übergeordneter Bedeutung ist, und dazu würde ich gern etwas hören, vielleicht auch vom IQWiG.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Jetzt habe ich zunächst Frau Kupas.

Frau Dr. Kupas (BMS): Ja, gerne. Ich beginne damit: Der Statistiker, der die Auswertung gemacht hat, ist ein externer Statistiker; das ist kein BMS-Statistiker. Er übermittelt die Ergebnisse an das Data Monitoring-Committee, und die entscheiden dann, ob wir die Daten sehen dürfen oder nicht. Wenn wir sie nicht sehen dürfen, dann hat auch kein BMS-Statistiker diese Daten, weil das extern ausgewertet wird, um genau den Umstand, dass wir blind bleiben, auch zu bewahren.

Bei ungeplanten Interimsanalysen, wenn es vorher eine signifikante Interimsanalyse gab, kann ich natürlich danach hineinschauen, weil ich dann meine finale Analyse schon gemacht habe und schon entblindet bin. Aber wenn ich vorher noch keine signifikante Interimsanalyse hatte, ich eine Testhierarchie habe und ich statistisch sichere Aussagen möchte treffen können, dann darf ich das nicht tun. Wir haben uns auch gegenüber der EMA verpflichtet, dass wir die Daten offenlegen, sobald wir sie haben. Mehr können wir leider an der Stelle nicht tun.

Wir sind auch unglücklich. Wir sind da mit Ihnen genau auf der gleichen Wellenlänge: Wir würden die Daten auch gerne kennen, wir würden auch gerne hineinschauen. Ich kann nur sagen: Wir hatten eine Interimsanalyse, die nicht signifikant war, also auch nicht signifikant nachteilig. Wir haben ein super DFS-Ergebnis, wir haben bei der Safety keine Nachteile. Wir gehen wirklich davon aus, dass wir definitiv keine Nachteile haben. Aber mehr kann ich leider jetzt nicht tun, auch wenn es an der Stelle unglücklich ist. Ich hoffe, dass die nächste Interimsanalyse, die ja sehr bald kommt, signifikant ist, sodass wir auch Daten zur Verfügung stellen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Das Jahr beginnt nicht gut. Frau Müller ist unglücklich, Frau Kupas ist unglücklich, Herr Blindzellner ist unglücklich. – Herr Vervölgyi, Sie machen jetzt das Unglück perfekt, indem Sie sagen, dass Sie auch unglücklich sind, und dann wird uns Herr Möhler noch mal etwas sagen, dass das Patienten hilft.

Herr Dr. Vervölgyi: Unglücklich bin ich natürlich auch, weil wir hier eine onkologische Situation haben. Wir brauchen Daten zum Gesamtüberleben, die wir einfach nicht haben. Es ist dann, glaube ich, auch davon unabhängig, ob das jetzt regelgerecht gemacht worden ist oder nicht; denn die Daten liegen einfach nicht vor.

Um das mit anderen Verfahren vergleichen zu können, müsste man einfach gucken, wie die Teststrategien da waren; das weiß ich jetzt auch nicht auswendig. Mir fällt gerade ein, wir hatten beim NSCLC adjuvant Ende letzten Jahres ebenfalls eine Interimsanalyse, bei der uns auch Daten zum Gesamtüberleben vorlagen. Also, es geht schon. Von daher ist das wirklich eine echt unglückliche Situation, finde ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Möhler.

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Ich möchte noch einmal betonen, was Herr Wörmann gesagt hat: Das krankheitsfreie Überleben ist natürlich für uns ein ganz entscheidender Endpunkt. Wenn man sich jetzt wirklich die aktualisierten Daten anschaut, werden sie ja besser. Wir haben ein volles Jahr Verbesserung im krankheitsfreien Überleben; beim metastasenfreien Überleben ist sogar mehr als ein Jahr. Wenn man sich die Kurven anschaut, sieht man: Ab sechs Monaten liegen sie kontinuierlich ungefähr 10 Prozent auseinander. Dieses krankheitsfreie Überleben, die kontinuierliche Verbesserung über jetzt schon fast zwei Jahre, eine Verbesserung um 10 Prozent, lässt ganz klar vermuten, dass da am Ende auch ein Überlebensvorteil herauskommen wird.

Ich möchte noch einmal darauf hinweisen: Wir haben hier die Adenokarzinome und die Plattenepithelkarzinome, und gerade bei den Adenokarzinomen haben wir auch die Zulassung für die perioperative Therapie. Hierzu haben wir ja in Deutschland mit Salah Al-Batran und unserer AIO die sogenannten FLOT-Protokolle entwickelt. Hier sehen wir im Durchschnitt zum Beispiel eine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens um etwa 30 Monate. Das ist ja

der neue Standard. Wir haben klar gesagt: CROSS-Bestrahlung und perioperative Therapie sind beim gastroösophagealen Übergang bei Adenokarzinomen gleichwertig.

Wenn Sie jetzt das DFS anschauen, dann sehen Sie ganz eindeutig, dass das ungefähr dem entspricht, was wir perioperativ erreichen; denn die perioperative Therapie rechnet ab Beginn der neoadjuvanten Chemotherapie und hat damit noch einen Vorlauf. In unserer Studie 577 haben wir ab Beginn der Randomisation gerechnet, und wir haben zusätzlich die kritischen Patienten, die Hochrisikopatienten herausgefischt. Das führt letztendlich dazu, dass wir im Prinzip ganz genauso gut sind wie das DFS der perioperativen FLOT-Therapie. Ich denke, es ist entscheidend, zu sehen: Es ist für uns ein ganz wichtiger, beträchtlicher Zusatznutzen mit einer möglichen zusätzlichen Heilung und damit Verringerung der Kosten auch in der palliativen Erst- oder Zweitlinie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Möhler. – Bitte schön, Frau Teupen.

Frau Teupen: Wir haben zwei Fragen, insbesondere an die Experten, Herrn Wörmann und Herrn Möhler, und zwar zum einen folgende Frage zu dem, was gerade zum DFS gesagt wurde: Können Sie sich denn erklären, warum dann die Daten zur Lebensqualität nicht auch Verbesserungen zeigen? Das wäre doch nach dem, was Sie gerade gesagt haben, das Logischste.

Die zweite Frage auch an die Experten bezieht sich darauf, wie Sie das Nebenwirkungsprofil beurteilen, hierbei natürlich insbesondere den Abbruch wegen UEs. Das würde uns interessieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Frau Teupen, ich glaube, der kritische Punkt hier ist, dass es adjuvante Therapie ist. Das heißt, die Patienten sind zu dem Zeitpunkt nicht mehr krank, sondern sie haben sowohl die Strahlentherapie als auch die Chemotherapie hinter sich. Dann ist bei der adjuvanten Therapie für uns eher ein anderer Punkt wichtig. Es geht nicht darum, dass wir sie gesünder, sondern darum, dass wir sie nicht kränker machen. Das ist offensichtlich nicht der Fall. Die Rate von Abbrüchen liegt, glaube ich, bei 13 Prozent – das ist nicht viel höher, als wir das in anderen Immuncheckpointstudien sehen –, aber auch bei 8 Prozent im Kontrollarm. Das heißt, es gibt auch Leute, die von der vorherigen Therapie mitgenommen waren. Das heißt von uns aus: In dieser Abwägung würden wir das als positiv bewerten.

Wir haben natürlich einen schlechten Hintergrund, weil wir bei der adjuvanten Therapie aus der Chemotherapie kommen, und da wissen wir, dass wir die Leute durch die Chemotherapie für eine gewisse Zeit deutlich kränker gemacht haben. Zudem sind wir bei den Immun-checkpoint-Inhibitoren in einer sehr positiven, angenehmen Situation, wo die Patienten regelhaft gut damit zurechtkommen.

Jetzt kann ich vielleicht für uns noch sagen, dass wir mit all den Regeln, die wir in den letzten drei bis fünf Jahren zum engen Monitoring der Patienten aufgestellt haben, was Nebenwirkungen angeht, ein graduell sehr abgewogenes Management haben, wann man Steroide geben kann und wann man wirklich absetzen muss. Das hat sich, glaube ich, inzwischen gut durchgesetzt. Deswegen glaube ich auch, dass das die Versorgung in Deutschland ganz gut widerspiegelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Möhler, Sie haben sich auch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Ja, genau; das kann man genauso betonen. Die adjuvante Chemotherapie führt ja zu Abbrüchen in 50 Prozent, und die wenigsten Patienten erreichen eigentlich die adjuvante Therapie bis zum Ende. Zusätzlich brechen insgesamt 70 Prozent Chemotherapie ab. Hier mit dem Checkpointinhibitor sieht es ganz im Gegenteil viel besser aus. Die wenigsten Patienten brechen die Therapie ab. Wir haben im Prinzip nur unter 1 Prozent Grad 3 oder 4 Toxizitäten, und das ist extrem selten. Also, insgesamt kann man

sagen: Die Nebenwirkungen sind wirklich sehr gut behandelbar, und vor allem der Gewichtsverlust, den wir gerade bei den an der Speiseröhre oder am Übergang resezierten Patienten befürchten, ist nicht aufgetreten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Stahl.

Herr Prof. Dr. Stahl (DGHO): Ich würde gerne noch mal das Thema „Unglücklich sein“ bearbeiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist richtig, jawohl.

Herr Prof. Dr. Stahl (DGHO): Wir sind mit dem DFS sehr glücklich, und zwar aus folgendem Grunde: Wir müssen ja bedenken, dass wir hier eine multimodale Therapie machen und wirklich bewusst alles in die Waagschale werfen, damit es nicht mehr zu einem Rückfall kommt. Das heißt, unser Ziel ist ganz klar die Verhinderung des Rückfalls. Dafür tun wir sehr viel, kostenintensiv, aber vor allem mit viel Toxizität für die Patienten. Das machen wir, wie gesagt, natürlich auch, um das Überleben zu verlängern, aber vor allem, um Rückfälle zu verhindern. Von daher sind diese Kurven für uns absolut von Bedeutung.

Ich darf darauf hinweisen, dass wir das auch in der S3-Leitlinien-Gruppe der AWMF aktuell diskutiert haben. Das Update ist am 5. November herausgekommen, und wir haben diese Daten noch nicht drin. Wir haben aktuell im Zusammenhang mit der neuen Fassung gerade diskutiert, ob wir nicht ein Amendement machen sollen, um diese Daten hineinzunehmen, und es gab eine hundertprozentige Zustimmung aller Beteiligten, dass wir das nicht nur tun sollen, sondern dass wir diese Daten auch mit dem DFS als relevant ansehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Stahl. – Frau Pitura.

Frau Pitura: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Das betrifft ebenfalls den Themenkomplex der Nebenwirkungen, und zwar geht es um den Endpunkt Abbruch wegen UE und die Frage, inwiefern hier möglicherweise eine Verzerrung aufgrund konkurrierender Ereignisse vorliegt. Hier zeigte sich ja für Nivolumab ein deutlicher Vorteil bei den Rezidiven und gleichzeitig der Nachteil bei den Abbrüchen wegen UE. Wenn ein Patient wegen Rezidivs abgebrochen hat, kann er ja nicht mehr wegen UE abbrechen, sodass hier möglicherweise eine Unsicherheit wegen konkurrierender Ereignisse besteht. Da frage ich Sie: Können Sie zu dem Punkt der konkurrierenden Ereignisse vor diesem Hintergrund Stellung nehmen und Angaben machen, inwiefern eine solche Verzerrung hier vielleicht vorliegen könnte?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Pitura. – Frau Ehrhart vom pharmazeutischen Unternehmer hat sich dazu gemeldet.

Frau Ehrhart (BMS): Diese Analyse zu den konkurrierenden Ereignissen haben wir auch durchgeführt, und die Ergebnisse sind da konsistent zu den Ergebnissen von UEs, die zum Abbruch führen, die auch im Dossier dargestellt sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Pitura, ist das zufriedenstellend? Aus meiner Sicht eher nicht.

Frau Pitura: Es ist nicht ganz zufriedenstellend. Ich wollte einfach erfahren, ob Sie das so einschätzen, dass es hier eine Auswirkung hätte, dass aufgrund der vielen Rezidive, die hier vorliegen, die Patienten nicht mehr wegen eines UEs abbrechen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Da müsste es eigentlich einen Gap geben, vom Gefühl her. – Frau Ehrhart. – Ich höre niemanden mehr. – Frau Kupas.

Frau Dr. Kupas (BMS): Dann sage ich vielleicht etwas dazu; anscheinend haben wir technische Probleme. – Wir haben uns genau deshalb auch diese Analyse der konkurrierenden Ereignisse angeschaut, um zu sehen, ob es einen Gap gibt. Die Ergebnisse sind konsistent. Es ist so, dass wir UEs ja 100 Tage bis Therapieabbruch nachbeobachten. Das heißt, wenn zeitgleich zum

Rezidiv ein UE auftaucht, was auch zum Abbruch geführt hat, dann wird es noch mitgezählt. Deswegen haben wir da diesen großen Gap auch nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Pitura?

Frau Pitura: Okay, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar. – Herr Blindzellner.

Herr Blindzellner: Ich habe auch noch zwei technische Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer. Zum ersten konnte ich im Dossier keine Angaben dazu finden, welche Arten von Radiochemotherapie vor Einschluss in die Studie neoadjuvant eingesetzt wurden. Mich würde interessieren, wenn Sie dazu noch Angaben machen könnten, welche Schemata da gegeben wurden, in welcher Häufigkeit.

Der zweite Punkt ist, dass die Studie nach der 7. Edition des AJCC eingeschlossen hat, Stadium II und III, und es gibt gewisse Abweichungen von der 7. auf die 8. Edition des AJCC, insbesondere dass einige Patientinnen und Patienten, die damals unter Stadium III fielen, nunmehr unter Stadium IV fallen. Das betrifft Plattenepithelkarzinome mit T4 oder N3 und Adenokarzinome mit T4b oder N2 oder höher. Vielleicht könnten Sie dazu noch Daten nachreichen, wie viele Patientinnen und Patienten im Stadium III in die Studie eingeschlossen wurden, die nach der neuen Klassifikation des AJCC jetzt Stadium IV wären. Das würde mich auch interessieren. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu Frau Dr. Laue vom pharmazeutischen Unternehmer.

Frau Dr. Laue (BMS): Zur ersten Frage. Vorgeschrieben zum Einschluss in die Studie war, dass platinbasierte Regime, basierend auf den lokalen Standards, eingesetzt wurden. Die in den Studien verwendeten platinbasierten Regime entsprechen den Empfehlungen der S3-Leitlinie; namentlich war das sowohl das Cisplatin und 5-FU als auch Carboplatin, Paclitaxel oder FOLFOX. Das deckt sich somit eins zu eins mit der S3-Leitlinie. Hier sehen wir also eine Übertragung auf den deutschen Versorgungskontext.

Zur zweiten Frage hinsichtlich der Veränderung der Stadien. Da die Studie nach Chemoradiotherapie und OP randomisiert war, liegen uns zum Einschluss nur Daten zu den Stadien vor, ob es Stadium II oder Stadium III war. Uns liegt keine TNM-Klassifizierung vor. Das heißt also, wir können dazu leider keine Aussagen machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Blindzellner, okay, alles klar. – Herr Professor Möhler meldet sich noch.

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Vielleicht kann ich kurz bezüglich der neuen Stadieneinteilung einen Kommentar geben. Hier gibt es ja eine Migration von verschiedenen Studien, von Patienten, die jetzt eher schlechter eingestuft werden. Dadurch, dass die 577-Studien alle Patienten, egal ob T2, T3 oder T4, aber vor allem mit „Lymphknoten positiv“ eingeschlossen hat, werden wir durch diese neue Klassifikation eher keine Veränderung der Überlebenskurven sehen, weil wir ja noch zusätzlich diejenigen Patienten sowieso einschließen, die eine schlechtere Prognose haben. Die Bestrahlung als solche führt bei den größeren Tumoren mit mehr Lymphknotenbefall auch eher nicht zu pathologisch kompletten Regressionen. Wir würden hier eher die Patienten weiter ähnlich wie 577 in der Studie behalten bzw. sie auch für einen Benefit auswerten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Möhler, für diese Präzisierung oder diese Erläuterung. – Herr Blindzellner dazu.

Herr Blindzellner: Wenn das gleich geht, wäre das super. – Ich hätte dazu noch eine Rückfrage an Herrn Möhler bzw. auch an Herrn Wörmann. Sie hatten ja in Ihrer Stellungnahme – ich glaube, die DGHO-Stellungnahme war das auch – darauf hingewiesen, dass im Vergleichsarm eine relativ kurzes DFS auftritt und ein auffällig hoher Anteil von Hochrisikopatienten mit

fehlendem Down Sizing oder anhaltend positiven Lymphknoten von nahezu 60 Prozent in der Studie ist. So, wie ich Sie jetzt verstanden habe, Herr Möhler, würden Sie aber weiterhin sagen, dass dieses Patientenkollektiv in der Studie für das jetzt zugelassene Anwendungsgebiet repräsentativ ist. – Ich sehe Nicken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Wir fragen Sie, Herr Möhler.

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Ja, eindeutig. Das ist ganz klar, das ist die Grundidee der Studie: Die Hochrisikopatienten, die eher schneller Metastasen bekommen oder schneller Rezidive bekommen, wurden von Nivolumab in der 577-Studie behandelt. Das ist genau die Crux, die wir momentan haben: Sie können wir eher schlecht behandeln, und sie hatten bei Adenokarzinom bisher meistens innerhalb von spätestens zwei bis drei Jahren ihr Rezidiv.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann, Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja, noch einmal zum Überblick. Ja, wir haben hier eine adjuvante Studie und werden in Zukunft noch mehr sehen, wo wir das Überlebensniveau von 80 auf 85 Prozent steigern. Ja, es ist toll, das zu schaffen. Aber hier ist wirklich die Gruppe der schlecht laufenden Patienten herausgesucht worden. Das sind eben nur ungefähr 500 bis 800 oder 900 Patienten im Jahr. Das sind die mit der schlechten Prognose. Von meiner Seite ist es eigentlich genau das, was wir machen sollten. Das sind genau diejenigen, die uns Kopfschmerzen verursachen. Klar, es wäre toll, wenn wir alle heilen würden. Aber in dieser Gruppe ist das genau die Gruppe, die man erwischen muss, und genau das scheint zu funktionieren. Das ist repräsentativ, und ich glaube, das macht klinisch ganz viel Sinn und ist gut vermittelbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Blindzellner, das ist plausibel? – Okay. Herr Blindzellner signalisiert, dass er keine Nachfrage hat.

Gibt es weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. – Frau Kupas, dann würde ich Ihnen noch einmal die Gelegenheit geben, wichtige Punkte zu adressieren, sofern Sie dies möchten. Danach würden wir die Anhörung schließen.

Frau Dr. Kupas (BMS): Ich möchte sehr gerne; herzlichen Dank. – Ich möchte an dieser Stelle einfach noch einmal betonen: Wir sind hier wirklich in einem kurativen Therapiesetting. Für den Patienten ist es wirklich von äußerster Relevanz, dass er rezidivfrei bleibt. Nivolumab senkt hier das Risiko für ein Rezidiv um 33 Prozent; das mediane DFS ist mit 23 Monaten verdoppelt. Für uns sind es wirklich sehr, sehr wichtige, sehr gute Daten, die wir hier sehen. Wir sehen keine Nachteile bei Lebensqualität, wir sehen vor allem auch keine Nachteile bei drei der vier Kategorien der UEs. Aus unserer Sicht ist der beträchtliche Zusatznutzen hier gerechtfertigt. Und wie ich schon sagte, reichen wir die OS-Daten, sobald sie uns vorliegen, natürlich gerne ein, damit sie bewertet werden können. – Ganz herzlichen Dank für die Diskussion heute.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Kupas, herzlichen Dank an die Stellungnehmer, herzlichen Dank an die Kliniker, die unsere Fragen beantwortet haben, und an die Fragesteller. Damit können wir diese Anhörung beenden. Wir werden das, was jetzt hier diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere Betrachtung einbeziehen.

Ich schließe damit die Anhörung und wünsche den Stellungnehmern noch einen schönen Resttag. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 10:51 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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: 2021-B-099 (Nivolumab)

Stand: Mai 2021

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

Nivolumab
[adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Karzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und pathologischer Resterkrankung nach vorangegangener neoadjuvanter Radiochemotherapie]

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: - Ramucirumab: Beschluss vom 20. Oktober 2016 - Tegafur / Gimeracil / Oteracil: Beschluss vom 20. Dezember 2012 Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom: Beschluss vom 20. September 2018 (Beschlussfassung der Protonentherapie zur Behandlung des Ösophaguskarzinoms wird ausgesetzt bis 31.12.2021)
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	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Nivolumab ist als Monotherapie indiziert zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit Karzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und pathologischer Resterkrankung nach vorangegangener neoadjuvanter Radiochemotherapie.
Die Zulassungen der derzeit verfügbaren Arzneimittel zur Behandlung des Magen-/Ösophaguskarzinoms beziehen sich auf die fortgeschrittene Therapiesituation. Für das geplante Anwendungsgebiet von Nivolumab zur adjuvanten Behandlung sind keine zugelassenen Arzneimittel vorhanden.	
Capecitabin L01BC06 Capecitabin medac	• in Kombination mit einem platin-haltigen Anwendungsschema als First-line-Therapie des **fortgeschrittenen Magen**karzinoms
Carmustin L01AD01 Carmubris	• Maligne Tumoren im Gastrointestinalbereich: nur bei **fortgeschrittener** Erkrankung, wenn andere das Zellwachstum hemmende Mittel versagt haben.
Mitomycin L01DC03 Mitomycin medac	<u>Intravenöse Anwendung</u> Mitomycin wird in der palliativen Tumortherapie eingesetzt. Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt: • **fortgeschrittenes Magenkarzinom** • **fortgeschrittenes** Ösophaguskarzinom
Cisplatin L01XA01 Cisplatin-Lösung Ribosepharm	Cisplatin ist als Monosubstanz bzw. in Kombination mit anderen Zytostatika bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: • zur Kombinationschemotherapie (auch in Verbindung mit Radiochemotherapie) bei **fortgeschrittenen** Ösophaguskarzinomen.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Doxorubicin L01DB01 Ribodoxo	• **fortgeschrittenes Magen**karzinom
Epirubicin L01DB03 Farmorubicin	• **fortgeschrittenes Magen**karzinom
5-Fluorouracil L01BC02 Ribofluor	• **fortgeschrittenes Magen**karzinom • **fortgeschrittenes** Ösophaguskarzinom
Folinsäure V03AF03 Leucovorin	Calciumfolinat ist indiziert: • in Kombination mit 5-Fluorouracil in der zytotoxischen Therapie.
Nivolumab L01XC17 Opdivo	<u>Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (oesophageal squamous cell carcinoma, OSCC)</u> • OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des **nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten** Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidin-und platinbasierter Kombinationschemotherapie indiziert.
Ramucirumab L01XC21 Cyramza	<u>Magenkarzinom</u> • Cyramza ist in Kombination mit Paclitaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem **fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens** oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie. • Cyramza ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem **fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens** oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- oder Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind.
Tegafur/Gimeraci/ Oteracil L01BC53	• Teysuno ist für die Behandlung von **fortgeschrittenem Magen**krebs bei Erwachsenen indiziert bei Gabe in Kombination mit Cisplatin.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Teysuno	

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2021-B-099 (Nivolumab)

Auftrag von:	Abt. AM
Bearbeitet von:	Abt. FB Med
Datum:	20. April 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 3
1 Indikation 5
2 Systematische Recherche 5
3 Ergebnisse 6
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte 6
3.2 Cochrane Reviews 8
3.3 Systematische Reviews 8
3.4 Leitlinien 10
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie 42
Referenzen 45

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 von erwachsenen Patienten mit Karzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und pathologischer Resterkrankung nach vorangegangener neoadjuvanter Radiochemotherapie.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Magenkarzinom, Karzinoms des gastroösophagealen Übergangs und des Adenokarzinoms des Ösophagus* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 05.11.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 2641 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen 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 7 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2012 [2].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Dezember 2012 - Tegafur / Gimeracil / Oteracil.

Anwendungsgebiet

Teysuno® ist für die Behandlung von fortgeschrittenem Magenkrebs bei Erwachsenen indiziert bei Gabe in Kombination mit Cisplatin.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist die Zweifachkombination von Cisplatin mit 5-Fluorouracil oder Capecitabin.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

gegenüber der Zweifachkombination von Cisplatin mit 5-Fluorouracil oder Capecitabin: Der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gilt als nicht belegt.

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016 [3]

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ramucirumab, vom 20. Oktober 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Oktober 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. Dezember 2016 (BAnz AT 30.12.2016 B4), wie folgt zu ändern:

Anlage XII wird wie folgt geändert:

- Die Angaben zu Ramucirumab in der Fassung des Beschlusses vom 16. Juli 2015 (BAnz AT 18.08.2015 B2) werden aufgehoben.
- In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ramucirumab in der Fassung des Beschlusses vom 1. September 2016 zu dem Anwendungsgebiet „In Kombination mit FOLFIRI (Irinotectan, Folinsäure und 5-Fluorouracil) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom (mKRK) mit Tumorprogess während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin.“ nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. Dezember 2014)

Cyramza ist in Kombination mit Paclitaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie.

Cyramza ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogess nach vorausgegangener Platin- oder Fluorophyrimidin-haltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind […].

Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel

Zweckmäßige Vergleichstherapie
Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der jeweiligen Zulassung.
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes:
Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

b) Ramucirumab als Monotherapie, wenn die Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie
Best-Supportive-Care
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes:
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Wu DM et al., 2018 [7].

Survival Benefit of Three Different Therapies in Postoperative Patients with Advanced Gastric Cancer: A Network Meta-Analysis

Fragestellung

To examine the performance of radiotherapy, chemotherapy, and chemoradiotherapy after surgery in order to acquire the optimal adjuvant treatment.

Methodik

Population:

- patients were diagnosed with advanced gastric cancer [Anmerkung: unklar welcher Gewebetyp berücksichtigt wurde: Adeno- und/oder Plattenepithelkarzinom]

Intervention/Komparator:

- radiotherapy, chemotherapy, and chemoradiotherapy after surgery

Endpunkte:

- overall survival (OS) and progression-free survival (PFS)

Recherche/Suchzeitraum:

- Embase and PubMed. Zeitraum nicht angegeben.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of 35 randomized controlled studies (RCTs) with 8973 patients.
- 980 patients received CRT, 3,934 patients received CT, 471 patients received RT, and 3,588 patients received no adjunctive therapy after surgery.

Charakteristika der Population:

- There are 5,103 patients in stage III/IV, indicating that most patients are in an advanced stage. 4554 patients received D2 lymph node dissection, which also account for a major part of all patients

Qualität der Studien:

- The included trials demonstrated to be of high quality according to Jadad. There is no evidence of inconsistency among most comparisons. However, the comparison in 1-OS should be noticed due to its high possibility of inconsistency.

Studienergebnisse:

- OS:
  - CRT performed better than both surgery alone and CT in terms of 1-OS (S: HR = 0.64, 95%CrI: 0.47–0.88; CT: HR = 0.72, 95%CrI: 0.54–0.96).
  - With respect to 2-OS, CRT also yielded better outcome than all other treatments (S: HR = 0.66, 95%CrI: 0.53–0.82; CT: HR = 0.74, 95%CrI: 0.61–0.90; RT: HR = 0.74, 95%CrI: 0.61–0.91).
  - In terms of 3-OS, CRT and CT revealed better efficacy compared with surgery alone (CRT: HR = 0.78, 95%CrI: 0.67–0.91; CT: HR = 0.88, 95%CrI: 0.80–0.97). They also exhibited a longer survival time when compared with RT (CRT: HR = 0.75, 95%CrI: 0.66–0.87; CT: HR = 0.85, 95%CrI: 0.73–0.99).
  - The similar results existed when comparing 5-OS, with CRT and CT superior to both surgery alone (CRT: HR = 0.80, 95%CrI: 0.69–0.92; CT: HR = 0.87, 95%CrI: 0.80–0.95) and RT (CRT: HR = 0.74, 95%CrI: 0.65–0.84; CT: HR = 0.81, 95%CrI: 0.70–0.93).
- PFS:
  - According to the comparison of PFS CRT was significantly superior to surgery alone (1-PFS: HR = 0.55, 95%CrI: 0.39–0.80; 2-PFS: HR = 0.58, 95%CrI: 0.45–0.76; 3-PFS: HR = 0.69, 95%CrI: 0.56–0.86; 5-PFS: HR = 0.70, 95%CrI: 0.57–0.85).
  - Moreover, CT showed a significant advantage over surgery as well (1-PFS: HR = 0.64, and CT in terms of 2-PFS (HR = 0.73, 95%CrI: 0.59–0.90).
  - CRT also yielded better outcomes than RT with respect to PFS (2-PFS: HR = 0.76, 95%CrI: 0.59–0.97; 3-PFS: HR = 0.75, 95%CrI: 0.65–0.87; 5-PFS: HR = 0.76, 95%CrI: 0.66–0.88).
- Ranking of Treatments
  - CRT ranked first in all survival terms, which indicated it being the best regimen regarding efficacy of prolonging survival time and progression-free period of patients. RT ranked higher than CT in terms of 1-OS, 1-PFS, and 2-PFS, while the results reversed with respect to 2-OS, 3-OS, 5-OS, 3-PFS, and 5-PFS. Surgery without adjuvant therapies ranked last in all outcome measurements as expected except in 3-OS and 5-OS whereas RT ranked lowest with regard to 3-OS and 5-OS.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, CRT is the most recommended adjuvant therapy for people with advanced gastric cancer because of its advantage in prolonging long-term survival rate according to the NMA results. Whereas due to the absence of data concerning adverse events of this therapy, its safety assessment still remains unclear, which requires more studies recording adverse events for a more comprehensive analysis.

3.4 Leitlinien

AHS et al., 2020 [1].

Alberta Health Services (AHS)

Gastric cancer, Version 5.

Zielsetzung/Fragestellung

What are the treatment recommendations for adult patients with gastric cancer?

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: A formal review of the guideline will be conducted in 2021

Recherche/Suchzeitraum:

- Update: 2020 (This guideline was originally developed in 2010)

LoE/GoR

Levels of Evidence

I	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
II	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
III	Prospective cohort studies
IV	Retrospective cohort studies or case-control studies
V	Studies without control group, case reports, expert opinion

Strength of Recommendations

A	Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit; strongly recommended
B	Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit; generally recommended
C	Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, etc.); optional
D	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome; generally not recommended
E	Strong evidence against efficacy or for adverse outcome; never recommended

Recommendations

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. Five four-week cycles where Leucovorin (20 mg/m^2 IV) followed by 5-Fluorouracil (425 mg/m^2 IV) is administered daily on the first five consecutive days of cycles one, four, and five. During cycles two and three, radiotherapy is administered on weekdays for twenty-five fractions (180 cGy per fraction). Leucovorin (20 mg/m^2 IV) followed by 5-Fluorouracil (400 mg/m^2 IV) is administered daily on the first four and last three days of radiotherapy (see grid below).[6] [Level of evidence: I]

ii. Improves five-year relapse-free survival from 22% to 40% (HR 1.51, $CI_{95\%}$ 1.25-1.83, $p < 0.001$) and five-year overall survival from 26% to 40% (HR 1.32, $CI_{95\%}$ 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^2	425 mg/m^2	425 mg/m^2	425 mg/m^2	425 mg/m^2	—	—
	2-4	None	—	—	—	—	—	—	—
Cycle 2	1	CT RT	400 mg/m^2 180 cGy	400 mg/m^2 180 cGy	400 mg/m^2 180 cGy	400 mg/m^2 180 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^2 180 cGy	400 mg/m^2 180 cGy	400 mg/m^2 180 cGy	— —	— —
	2-4	None	—	—	—	—	—	—	—
Cycle 4	1	CT	425 mg/m^2	425 mg/m^2	425 mg/m^2	425 mg/m^2	425 mg/m^2	—	—
	2-4	None	—	—	—	—	—	—	—
Cycle 5	1	CT	425 mg/m^2	425 mg/m^2	425 mg/m^2	425 mg/m^2	425 mg/m^2	—	—
	2-4	None	—	—	—	—	—	—	—

CT = Chemotherapy (Leucovorin 20 mg/m^2 IV followed by 5-Fluorouracil 425 or 400 mg/m^2 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 (according to the de Gramont regimen used in the ITACA-S trial: nine cycles of Leucovorin 100 mg/m^2 IV over 2 hours on days 1–2 and 5-Fluorouracil 400 mg/m^2 as bolus

followed by daily 22 hour infusion of 600 mg/m^2 every 14 days) 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.[7] [Level of evidence: I]
ii. The ARTIST regimen: six cycles of the Capecitabine 1,000 mg/m^2 twice daily on days 1 to 14 and Cisplatin 60 mg/m^2 on day 1 every 3 weeks). The 3-year DFS was 74.2% in the chemotherapy arm.[8] [Level of evidence: I]
iii. The CLASSIC regimen: eight cycles of Capecitabine 1,000 mg/m^2 twice daily on days 1 to 14 and Oxaliplatin 130 mg/m^2 on day 1 every 3 weeks demonstrated 5-year disease free survival rate of 68% compared to 53% with surgery alone (HR 0.58, $CI_{95\%}$ 0.47-0.72, $p < 0.001$).[9] [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 (two cycles of Capecitabine/Cisplatin followed by 45-Gy chemoradiation with capecitabine 1,650 mg/m2 per day for 5 weeks, followed by two more cycles of Capecitabine/Cisplatin) compared to chemotherapy alone (Capecitabine/Cisplatin for 6 cycles). 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.[10]
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.[38,39]

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), 2018 [5].

S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus: Langversion 2.0.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Prävention, Diagnostik, Therapie, Palliation und Nachsorge des Ösophaguskarzinom

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Multidisziplinäre Leitliniengruppe unter direkter Beteiligung von Patientenvertretern
- S3-Niveau: evidenz- und konsensbasiert
- Interessenkonflikterklärungen einsehbar, CoI-Mangagement beschrieben

Recherche/Suchzeitraum:

- Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2009)

LoE/GoR

- Empfehlungsgraduierung in A-, B- und 0-Empfehlungen (soll, sollte, kann)

Tabelle 4: 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

8.4. Multimodale Therapiekonzepte

8.21.	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2018
EK	Wenn eine neoadjuvante Therapie vorgesehen ist, soll vor Beginn der Therapie bei den Patienten eine Risikoanalyse wichtiger Organfunktionen und ein Screening auf Mangelernährung durchgeführt werden.	
Konsensstärke	Konsens (91 %)	

Hintergrund

Vor jeder potentiell belastenden Therapie ist der zu erwartende Nutzen gegenüber dem möglichen Risiko abzuwägen, daher sollte das Risiko einer Therapie zuvor durch Untersuchung der Organfunktionen abgeschätzt werden. Ebenso ist eine Mangelernährung mit erhöhter OP-Morbidität assoziiert (vgl. Empfehlung 8.14.).

8.4.1. Präoperative Radiotherapie

8.22.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad 0	Eine alleinige präoperative Strahlentherapie kann beim operablen Patienten mit einem resektablen Ösophaguskarzinom nicht empfohlen werden.	
Level of Evidence 2a	Literatur: [386-388]	
Konsensstärke	Starker Konsens (95 %)	

Hintergrund

Malthaner et al. [386] analysierten für das Cancer Care Ontanrio's Program die randomisierten Studien zur präoperativen Strahlentherapie im Vergleich zur alleinigen Operation beim Ösophaguskarzinom. In dieser Metaanalyse wurden die Überlebensraten nach einem Jahr von 5 randomisierten Studien für beide Therapiearme verglichen. […] Insgesamt gingen in diese Analyse Daten von 716 Patienten ein. Eine identifizierte Studie wurde ausgeschlossen, da hier keine Überlebensdaten nach einem Jahr verfügbar waren. Das relative Risiko im ersten Jahr zu versterben betrug nach präoperativer Strahlentherapie 1,01 (95 % KI 0,88-1,16) im Vergleich zur alleinigen Operation. Somit wurde kein Vorteil für eine neoadjuvante Strahlentherapie im Vergleich zur alleinigen Operation bei Patienten mit operablem Ösophaguskarzinom gefunden. In einer zweiten Metaanalyse wurden individuelle Überlebensdaten von 1038 Patienten aus 5 randomisierten Studien mit bis zu 10 Jahre Nachbeobachtungszeit ausgewertet [387]. Die beiden Metaanalysen stimmten im Einschluss von 4 Studien überein, unterschieden sich aber bei der fünften Studie. Plattenepithelkarzinome waren die vorherrschende histologische Gruppe in den eingeschlossenen Studien und wurden bei 86 % diagnostiziert. Jedoch zeigte keine der Studien eine nach heutigen Standards adäquate Dosierung der Strahlentherapie. In drei der Studien wurden Strahlendosen von über 3,0 Gy pro Tag verwendet. In zwei Studien wurden sehr geringe Gesamtdosen von 20 Gy mit 2,0 Gy pro Fraktion oder von 35 Gy mit 1,75 Gy pro Fraktion appliziert.

In dieser Metaanalyse wurde eine Hazard-Ratio von 0,91 (95 % KI 0,80-1,04) zugunsten der präoperativen Strahlentherapie errechnet. Da das Konfidenzinterball die 1 schneidet, konnte auch hier ein Überlebensvorteil durch eine präoperative Radiotherapie nicht nachgewiesen werden.

Neben den randomisierten Studien wurde eine größere vergleichende retrospektive Analyse zur präoperativen Strahlentherapie beim Ösophaguskarzinom mit Daten der Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Datenbank des Nationalen Krebsregisters der USA durchgeführt [388]. In dieser Datenbank wurden 441 Patienten mit einem Ösophaguskarzinom der Kategorien cT2-cT4 ohne Fernmetastasen gefunden, die mit präoperativer Strahlentherapie behandelt wurden. Im gleichen Zeitraum wurden 592 Patienten mit alleiniger Operation identifiziert. Adenokarzinome waren der vorherrschende histologische Tumortyp (bei 67 % der Patienten). Patienten mit präoperativer Strahlentherapie zeigten hier in der multivariaten Analyse einen signifikanten Überlebensvorteil mit einem Hazard Ratio von 0,67 (0,57-0,75). Daten zur begleitenden Chemotherapie waren aber nicht in der SEER Datenbank verzeichnet, so dass eine simultane Chemotherapie bei einer Vielzahl der Patienten nicht ausgeschlossen werden konnte. Auch kann ein Selektionsbias innerhalb einer derartigen retrospektiven Studie nicht ausgeschlossen werden. Insgesamt ist die Evidenz für einen Überlebensvorteil mit einer präoperativen Radiochemotherapie beim Plattenepithelkarzinom deutlich besser als mit einer alleinigen präoperativen Strahlentherapie. Beim Adenokarzinom gilt dies für die perioperative Chemotherapie und die präoperative Radiochemotherapie.

In eine unizentrische Phase II-Studie eines Zentrums in China wurden zwischen 2002 und 2003 insgesamt 98 operable Patienten mit lokalisiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus randomisiert [382]. Offenbar war auch die Aufnahme von Patienten mit einem isolierten Rezidiv im Bereich der Anastomose erlaubt (n=24). Die Patienten erhielten eine dreidimensional geplante konformale Radiotherapie von 46-50 Gy mit anschließendem Boost bis 62-70 Gy. Da alle Patienten letztlich eine kurative Resektion erhielten, spricht vieles dafür, dass Patienten ausgeschlossen wurden, die nicht zur OP kamen oder bei denen keine R0-Resektion möglich war (nicht berichtet). Die Studie untersuchte, ob eine gleichzeitige wöchentliche Chemotherapie mit 30 mg/m² Cisplatin (Arm B, n=49) gegenüber einer alleinigen präoperativen Radiotherapie (Arm A, n=49) das Überleben der Patienten verbessert. […] Die kombinierte Chemoradiotherapie verbesserte im Trend die mediane Überlebenszeit (19 vs. 35 Monate, p=0,051) und das Langzeitüberleben nach 5 Jahren (p=0,051). Die zusätzliche Chemotherapie mit Cisplatin erwies sich in einer multivariaten Analyse als unabhängiger Prognosefaktor. Die Studie weist erhebliche methodische Schwächen auf (unizentrisch, geringe Patientenzahl, Patienten mit Rezidiv zugelassen, unklare Stadienverteilung vor Therapie, unklare Dosisverteilung der präoperativen Bestrahlung zwischen den Behandlungsarmen) [382].

[382] Ma DY, Tan BX, Liu M, Li XF, Zhou YQ, Lu Y. Concurrent three-dimensional conformal radiotherapy and chemotherapy for postoperative recurrence of mediastinal lymph node metastases in patients with esophageal squamous cell carcinoma: a phase 2 single-institution study. Radiat Oncol 2014;9:28.

[386] Malthaner RA, Wong RK, Rumble RB, Zuraw L, Members of the Gastrointestinal Cancer Disease Site Group of Cancer Ontario's Program in Evidence-based Care. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. BMC Med 2004;2:35.

[387] Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M, Hansen HS, Launois B, Nygaard K, et al. Preoperative radiotherapy for esophageal carcinoma. Cochrane Database Syst Rev 2004;4:CD001799.

[388] Schwer AL, Ballonoff A, McCammon R, Rusthoven K, D'Agostino Jr RB, Schefter TE. Survival effect of neoadjuvant radiotherapy before esophagectomy for patients with esophageal cancer: a surveillance, epidemiology, and end-results study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;73:449-455.

8.4.2. Präoperative Radiochemotherapie und perioperative Chemotherapie

8.23.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad **0**	Bei lokalisierten **Adenokarzinomen** des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs der Kategorie cT2 kann eine präoperative Chemotherapie durchgeführt und postoperativ fortgesetzt werden.	
Level of Evidence **1b**	Literatur: [18, 389-395]	
Konsensstärke	Konsens (91 %)	

Hintergrund

Hierbei handelt es sich um eine Leitlinienadaptation [18]. 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 [391-394] oder, soweit aus der primär operierten Patientengruppe extrapolierbar, sehr klein (32 % Ychou 2011, 36,8 % Cunningham 2006, 9 % Law 1997) [395]. 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 occulten 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 [389, 390].

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 [389, 390], wird die postoperative Fortsetzung der Chemotherapie empfohlen.

8.24.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad **A**	Beim operablen Patienten mit **Adenokarzinom** des Ösophagus oder des ösophagogastralen Übergangs der Kategorie cT3 und bei resektablen cT4 Tumoren soll eine perioperative Chemotherapie oder eine präoperative Radiochemotherapie durchgeführt werden.	
Level of Evidence **1a**	[388, 389, 391-393, 402-404]	
Konsensstärke	Starker Konsens (100 %)	

8.25.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad **B**	Die Durchführung einer alleinigen neoadjuvanten Chemotherapie ohne simultane Radiotherapie beim **Plattenepithelkarzinom** des Ösophagus kann nicht empfohlen werden.	
Level of Evidence **1a**	[397, 405]	
Konsensstärke	Starker Konsens (95 %)	

8.26.	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2018
EK	Bei operablen Patienten mit einem **Plattenepithelkarzinom** des Ösophagus der Kategorie cT2 kann eine präoperative Radiochemotherapie mit anschließender kompletter Resektion durchgeführt werden.	
Konsensstärke	Starker Konsens (100 %)	

8.27.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad **A**	Bei operablen Patienten mit einem **Plattenepithelkarzinom** des Ösophagus der Kategorie cT3 und bei resektablen cT4 Tumoren soll eine präoperative Radiochemotherapie mit anschließender kompletter Resektion durchgeführt werden.	
Level of Evidence **1a**	Literatur: [406-409]	
Konsensstärke	Starker Konsens (96 %)	

Hintergrund

Zur prognostischen Bedeutung der präoperativen Therapie wurde vom Ärztlichen Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) ein Evidenzbericht erstellt, der Publikationen bis Februar 2013 einschloss. Hinsichtlich einer präoperativen Radiochemotherapie konnten 17

systematische Reviews/Metaanalysen und 13 randomisierte klinische Studien (RCT) beurteilt werden. 7 RCTs wurde eine hohe Qualität bescheinigt (3 RCTs Evidenzlevel 1b mit engem Konfidenzintervall: [406-408] und 4 RCTs Evidenzlevel 1b(-) mit weitem Konfidenzintervall [409-412]. Zur präoperativen Chemotherapie lagen Vollpublikationen aus 15 systematischen Reviews/Metaanalysen und 6 RCTs vor (davon 3 von hoher Qualität mit engem Konfidenzintervall, Evidenzlevel 1b: [389, 391, 392]).

Präoperative Radiochemotherapie

Insgesamt ergeben sich statistisch signifikante Vorteile mit kombinierter präoperativer Radiochemotherapie aus Cisplatin/5-FU teilweise plus dritter Substanz oder Carboplatin/Paclitaxel und Radiotherapie mit einer Dosis bei 40-50,4 Gy in konventioneller Fraktionierung mit 1,8 Gy bis 2.0 Gy pro Fraktion gegenüber alleiniger Operation. Analog zur Chemotherapie bei ösophagogastralen Adenokarzinomen kann offenbar auch in der kombinierten Radiochemotherapie Cisplatin durch Oxaliplatin ersetzt werden. Jedenfalls konnte eine randomisierte Phase II/III Studie unter Einschluss von Adenokarzinomen (14 %) und Plattenepithelkarzinomen (86 %) die Gleichwertigkeit von FOLFOX gegenüber Cisplatin/5-FU im Rahmen einer definitiven Radiochemotherapie (ohne OP) belegen. Die Toxizität war ebenfalls nicht unterschiedlich [413].

Im Einzelnen konnten statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten der neoadjuvanten Radiochemotherapie in 6/13 RCTs erreicht werden [406, 409, 411, 412, 414, 416-418]

Bezogen auf den priorisierten Endpunkt „Überleben“ (Überlebensrate nach 3 oder 5 Jahren bzw. medianes Überleben) wiesen 5 Studien einen signifikanten Vorteil für die präoperative Radiochemotherapie gegenüber alleiniger Operation nach [409, 414, 416, 419]

Die „negativen“ Studien verglichen die präoperative Radiochemotherapie entweder nicht mit alleiniger Operation [410] und/oder die Zahl der eingeschlossenen Patienten war (zu) gering, um einen Vorteil statistisch nachzuweisen [407, 408, 410, 412, 420, 421]. Wo dies angegeben wurde, führte die präoperative Radiochemotherapie zu einer Reduktion der Lokalrezidivrate; in 2 Studien [408, 412] war dies statistisch signifikant. Schwere oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen traten durch die Radiochemotherapie bei 13 % bis 57 % der Patienten auf. Todesfälle waren jedoch sehr selten (in der Regel unter 1 %, bei Tepper 2008 [409] (4 %). Die perioperative Letalität war in einer randomisierten Studie nach Radiochemotherapie + OP signifikant höher als nach primärer Resektion [408]. Dies betrifft aber ausschließlich Patienten mit Plattenepithelkarzinomen (entsprechend der Lokalisation im oberen und mittleren Thoraxdrittel) und ist insbesondere auf heute nicht mehr verwendete hypofraktionierte Schemata der Strahlentherapie zurückzuführen. Nur wenn man Studien mit solch veralteten FraktionierungsSchemata berücksichtigt, ergibt sich nach einer jüngsten Metaanalyse [422] eine signifikant erhöhte postoperative Letalität nach präoperativer Radiochemotherapie für Plattenepithelkarzinome (HR 1,95, 95 %KI 1,06-3,60), nicht aber für Studien mit Adenokarzinomen (HR 0,79, 95 %KI 0,39-1,61). Insbesondere wird auch die Rate an Anastomoseninsuffizienzen durch die präoperative Radiochemotherapie nicht erhöht (HR 1,00).

In Metaanalysen scheint der Effekt einer präoperativen Radiochemotherapie bei Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus im Vergleich zu Adenokarzinomen des Ösophagus ähnlich zu sein (Plattenepithelkarzinom HR 0,80, 95 % KI 0,68-0,93; Adenokarzinom HR 0,75, 95 % KI 0,59-0,95, [397]. In dieser Metaanalyse ist allerdings die Studie von van Hagen 2012 [414] für den Subgruppenvergleich von Adenokarzinom und Plattenepithelkarzinom nicht berücksichtigt, bei der der Effekt für Plattenepithelkarzinome deutlich höher war.

[…] Eine Cochrane-Analyse bezüglich des Effektes einer Chemo- oder Radiochemotherapie bei Adenokarzinomen [423], die erst nach Erstellung des Evidenzberichts publiziert wurde, weist die Überlebensvorteile für die präoperative Therapie von Adenokarzinomen vor allem bei einer Lokalisation im ösophagogastralen Übergang nach (HR 0,69 gegenüber Adenokarzinomen des Ösophagus HR 0,78 und des Magens HR 0,94). Ferner scheint der prognostische Vorteil durch eine präoperative Radiochemotherapie höher (HR 0,70, 95 %KI 0,50-0,99, basierend auf 389 Patienten) als nach präoperativer Chemotherapie (HR 0,83, 95 %KI 0,75-0,91, basierend auf 2033 Patienten). Die Qualität dieser Evidenz wurde von den Autoren aufgrund der unterschiedlichen Patientenzahlen für die Radiochemotherapie bei Adenokarzinomen allerdings als moderat, für die Chemotherapie als hoch eingeschätzt.

Präoperative Chemotherapie

Insgesamt weisen 5 Studien mit einer präoperativen Chemotherapie aus Cisplatin und 5-FU einen signifikanten Vorteil gegenüber alleiniger Operation aus [18, 389, 392] [393-395, 424]. Bezüglich des priorisierten Endpunkts „Überleben“ belegen die britische Studie (Allum 2009 [393]: 0,84; 95 % KI 0,72-0,98, p = 0,03), die holländische Studie (Boonstra 2011 [392] : HR=0,71, 95 % KI 0,51-0,98, p=0,03) und die französische Studie [389]: HR 0,69, 95 % KI 0,50-0,95, p=0,02) einen signifikanten Vorteil durch die präoperative Chemotherapie (+ postoperativ bei Ychou 2011[389]). Der Anteil an Patienten mit einem Adenokarzinom lag in diesen positiven Studien bei 66,5 % [393], 100 % [389] und 0 % [392]. Die Rate an R0-Resektionen war in 4 Studien signifikant erhöht [389, 394, 395, 424]. Schwere oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen traten durch die präoperative Chemotherapie bei 29 % bis 40 % der Patienten auf. Therapiebedingte Todesfälle waren sehr selten, lediglich in der MRC Studie waren präoperative Todesfälle im Chemotherapiearm signifikant erhöht (MRC 2002). Die postoperative Letalität wurde durch die präoperative Therapie nicht erhöht. Ebenso gibt es keinen Unterschied in der therapiebedingten Letalität (prä- und postoperativ) wenn eine Chemotherapie der Operation vorausgegangen ist [422](HR 1,20, 95 %KI 0,71-2,03). In den Evidenzbericht ist die Magic-Studie [390] nicht eingeflossen, da vornehmlich Magenkarzinome eingeschlossen waren. In dieser Studie wiesen jedoch von den 501 eingeschlossenen Patienten 131 Patienten Tumoren des Ösophagus und ösophagogastralen Übergangs auf, bei denen sich ein ähnlich positiver Effekt zeigte wie in der Gesamtpopulation der Studie.

In eine unizentrische Phase III-Studie eines universitären Zentrums in China wurden zwischen 2005 und 2007 insgesamt 346 operable Patienten mit resektablem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus randomisiert [425]. Die Studie untersuchte, ob eine zusätzliche postoperative Chemotherapie (Arm A, n = 173) gegenüber einer alleinigen präoperativen Chemotherapie (Arm B, n = 170) das Langzeitüberleben verbessert. Ziel war es, die Überlebensrate nach 5 Jahren von 20 % auf 35 % zu erhöhen. […] Die Chemotherapie bestand aus einer Dreifachkombination aus Cisplatin, 5-FU und Paclitaxel. […] In beiden Armen kamen über 90 % der Patienten zur Operation (92 % vs. 93 %). Bei 83 % der Patienten gelang eine kurative Resektion nach präoperativer Chemotherapie, mit einer Rate an komplettem histologischem Ansprechen von 24 % aller operierten Patienten. Das Gesamtüberleben war nach perioperativer Chemotherapie (Arm A) signifikant höher (nach 5 Jahren 38 % vs. 22 %: HR = 0,79, 95 % KI 0,59-0,95, p < 0,001). Die Überlegenheit wurde auch für das Rezidiv-freie Überleben nachgewiesen (HR 0,62) [425].

Die FLOT4-Studie der AIO untersuchte an 716 Patienten mit resektablem Magenkarzinom oder Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, ob die Hinzunahme von Docetaxel (FLOT, 5-FU/Oxaliplatin/Docetaxel) in die perioperative Therapie zu einer Verbesserung gegenüber ECF führt [396, 426]. Die 2016 […] publizierte Zwischenanalyse der Phase II zeigte bereits deutlich bessere histopathologisch komplette Remissionsraten

im FLOT-Arm mit 16 % im Vergleich zum ECF (ECX)-Arm mit 6 % (p = 0,015) […] [426]. Die Überlebensdaten des Phase-III-Teils wurden 2017 vorgestellt. Das mediane Gesamtüberleben fiel mit 50 gegenüber 35 Monaten und einer Hazard Ratio von 0,77 (p = 0,012) ebenso deutlich zugunsten des neuen Regimes aus wie das progressionsfreie Überleben (30 vs. 18 Monate, HR = 0,75, p = 0,004) [396]. Der Nutzen des FLOT-Regimes war in allen untersuchten Subgruppen gleichermaßen zu sehen […]. Die Rate an operativer Morbidität und Mortalität waren ebenfalls nicht erhöht [396]. […] Diese Studie hat auch für Ösophaguskarzinome Relevanz, da 393 der Patienten Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs hatten, davon 160 AEG I. Im Forest Plot war die Hazard Ratio für AEG 1 Tumoren 0,60 mit einem signifikanten Konfidenzintervall. Daher stellt FLOT auch für Adenokarzinome des distalen Ösophagus bei Entscheid für eine perioperative Chemotherapie den Therapiestandard dar.

Die Evidenz für den Effekt einer präoperativen/perioperativen Chemotherapie ist bei Plattenepithelkarzinomen unterschiedlich zu Adenkokarzinomen. Während in Metaanalysen bei Adenokarzinomen ein signifikanter Überlebensgewinn durch präoperative Chemotherapie erreicht werden kann (HR = 0,83, 95 % KI 0,71-0,95 [427]), ist dieser für Plattenepithelkarzinome nicht signifikant nachzuweisen (HR = 0,92, 95 % KI 0,81-1,04 [397]; HR = 0,93, 95 % KI 0,81-1,08 [428]). Bei Adenokarzinomen ist der Effekt einer präoperativen Chemotherapie unstrittig. Bei Plattenepithelkarzinomen lässt sich ein konsistenter Überlebenszugewinn trotz der positiven Studie von Boonstra [392] in Metaanalysen nicht belegen. In den Metaanalysen nicht enthalten war eine japanische Multicenterstudie mit 330 Patienten, welche die Chemotherapie prä- versus postoperativ bei resektablen Plattenepithelkarzinomen vergleicht [429] und einen signifikanten Überlebensvorteil für die präoperative Therapie (HR = 0,73, p = 0,04) bei geringerer Toxizität aufweist.

[382] Ma DY, Tan BX, Liu M, Li XF, Zhou YQ, Lu Y. Concurrent three-dimensional conformal radiotherapy and chemotherapy for postoperative recurrence of mediastinal lymph node metastases in patients with esophageal squamous cell carcinoma: a phase 2 single-institution study. Radiat Oncol 2014;9:28.

[18] Moehler M, Al-Batran SE, Andus T, Anthuber M, Arends J, Arnold D, et al. S3-Leitlinie „Magenkarzinom" – Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und des ösophagogastralen Übergangs (AWMF-Regist.-Nr. 032-009-OL). Z Gastroenterol 2011;49:461-531.

[389] Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. J Clin Oncol 2011;29:1715-1721.

[390] Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJH, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med 2006;355:11-20.

[391] Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, Sheahan DG, Gunderson L, Mortimer J, et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. N Engl J Med 1998;339:1979-1984.

[392] Boonstra JJ, Kok TC, Wijnhoven BPL, van Heijl M, van Berge Henegouwen MI, ten Kate FJW, et al. Chemotherapy followed by surgery versus surgery alone in patients with resectable oesophageal squamous cell carcinoma: long-term results of a randomized controlled trial. BMC Cancer 2011;11:181.

[393] Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, Clark PI, Langley RE. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. J Clin Oncol 2009;27:5062-5067.

[394] Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. Lancet 2002;359:1727-1733.

[395] Law S, Fok M, Chow S, Chu KM, Wong J. Preoperative chemotherapy versus surgical therapy alone for squamous cell carcinoma of the esophagus: a prospective randomized trial. J Thorac Cardiovasc Surg 1997;114:210-217.

[396] Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil

or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): A multicenter, randomized phase 3 trial. Journal of Clinical Oncology 2017;35(no. 15_suppl):4004.
[397] Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, Zalcberg JR, Simes RJ, Barbour A, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. Lancet Oncol 2011;12:681-692.
[406] Burmeister BH, Smithers BM, Gebski V, Fitzgerald L, Simes RJ, Devitt P, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. Lancet Oncol 2005;6:659-668.
[407] Lee JL, Park SI, Kim SB, Jung HY, Lee GH, Kim JH, et al. A single institutional phase III trial of preoperative chemotherapy with hyperfractionation radiotherapy plus surgery versus surgery alone for resectable esophageal squamous cell carcinoma. Ann Oncol 2004;15:947-954.
[408] Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, Tiret E, Mantion G, Elias D, et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. N Engl J Med 1997;337:161-167.
[409] Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Reed CE, Goldberg R, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. J Clin Oncol 2008;26:1086-1092.
[410] Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Riera-Knorrenschild J, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. J Clin Oncol 2009;27:851-856.
[411] van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. N Engl J Med 2012;366:2074-2084.
[412] Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, Iannettoni M, Forastiere A, Strawderman M. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. J Clin Oncol 2001;19:305-313.
[413] Conroy T, Galais MP, Raoul JL, Bouché O, Gourgou-Bourgade S, Douillard JY, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomized, phase 2/3 trial. Lancet Oncol 2014;15:305-314.
[414] van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. N Engl J Med 2012;366:2074-2084.
[416] Cao XF, He XT, Ji L, Xiao J, Lv J. Effects of neoadjuvant radiochemotherapy on pathological staging and prognosis for locally advanded esophageal squamous cell carcinoma. Dis Esophagus 2009;22:477-481.
[417] Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TPJ. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. N Engl J Med 1996;335:462-467.
[418] Walsh TN, Grannell M, Mansoor S. Predictive factors for success of neo-adjuvant therapy in upper gastrointestinal cancer. J Gastroenterol Hepatol 2002;17 Suppl:S172-S175.
[419] Walsh TN, Grennell M, Mansoor S, Kelly A. Neoadjuvant treatment of advanced stage esophageal adenocarcinoma increases survival. Dis Esophagus 2002;15:121-124.
[420] Apinop C, Puttisak P, Peecha N. A prospective study of combined therapy in esophageal cancer. Hepatogastroenterology 1994;41:391-393.
[421] Le Prise E, Etienne PL, Meunier B, Maddern G, Hassel MB, Gedouin D, et al. A randomized study of chemotherapy, radiation therapy and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. Cancer 1994;73:1779-1784.
[422] Kumagai K, Rouvelas I, Tsai JA, Mariosa D, Klevebro F, Lindblad M, et al. Meta-analysis of postoperative morbidity and perioperative mortality in patients receiving neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancers. Br J Surg 2014;101:321-338.
[423] Ronellenfitsch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, Kienle P, Kieser M, Slanger TE, et al. Perioperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for resectable adenocarcinoma of the stomach, gastroesophageal junction, and lower esophagus. Cochrane Database Syst Rev 2013;5:CD008107.

[424] Lone GN, Sheikh AA, Sheikh ZA, Baba KM, Qurieshi MA, Mufti GN, et al. Role of preoperative chemotherapy in squamous cell carcinoma of esophagus in kashmir, a cancer belt – a pilot study. Asian Pac J Cancer Prev 2011;12:465-470.
[425] Zhao Y, Dai Z, Min W, Sui X, Kang HF, Zhang YF, et al. Perioperative versus preoperative chemotherapy with surgery in patients with resectable squamous cell carcinoma of esophagus: a phase III randomized tial. J Thorac Oncol 2015;10:1349-1356.
[426] Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C, Kopp HG, Haag GM, Luley KB, et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. Lancet Oncol 2016;17:1697-1708.
[427] Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, Zalcberg JR, Simes RJ, Barbour A, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinom: an updated meta-analysis. Lancet Oncol 2011;12:681-692.
[428] Kranzfelder M, Schuster T, Geinitz H, Friess H, Büchler P. Meta-analysis of neoadjuvant treatment modalities and definitive non-surgical therapy for oesophageal squamous cell cancer. Br J Surg 2011;98:768-783.
[429] Ando N, Kato H, Igaki H, Shinoda M, Ozawa S, Shimizu H, et al. A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma oft he thoracic esophagus (JCOG9907). Ann Surg Oncol 2012;19:68-74.

8.4.8. Stellenwert der postoperativen adjuvanten Radiotherapie oder Radiochemotherapie

8.36.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad **A**	Nach R0-Resektion eines Plattenepithelkarzinoms soll eine adjuvante Radiotherapie oder Radiochemotherapie nicht durchgeführt werden.	
Level of Evidence **4 (CRT)** **1a (RT)**	Literatur: [478, 479]	
Konsensstärke	Starker Konsens (96 %)	

Hintergrund

Die randomisierten Studien zur Effektivität der adjuvanten postoperativen alleinigen Strahlentherapie beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach kompletter Resektion fassten Malthaner et al. [386] 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. Alle Studien wurden vor mehr als 15 Jahren abgeschlossen. Aus diesen Studien gibt es Hinweise, dass durch die Strahlentherapie das loko-regionäre Rezidivrisiko gesenkt wird, dass die Strahlentherapie zumindest mit den damaligen Methoden aber auch mit einer zusätzlichen Morbidität verknüpft sein kann [379]. In neueren Übersichten wurden keine weiteren randomisierten Studien zur adjuvanten Strahlentherapie beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus identifiziert [479, 480].

Zur Effektivität der adjuvanten Radiochemotherapie beim Plattenepithelkarzinom gibt es zwei randomisierte Studien. Die Studie von Thallinger mit 45 randomisierten Patienten

[479] 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 der dreiarmigen Studie aus Nanjing wurden insgesamt 238 Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus randomisiert in die Arme neoadjuvante Radiochemotherapie und Operation, alleinige Operation und Operation mit postoperativer Radiochemotherapie [481, 482]. Da die Patienten präoperativ randomisiert wurden, handelt es sich hier nicht um eine reine Überprüfung der adjuvanten Therapie nach kompletter Resektion. Die Arme mit prä- oder postoperativer Radiochemotherapie zeigten vergleichbare Überlebensdaten, die signifikant besser war als im Arm mit alleiniger Chirurgie [481]. Zheng [478] analysierten in ihrer Metaanalyse noch 5 weitere vergleichende Studien zur postoperativen Radiochemotherapie, die aber alle nicht randomisiert waren. Diese wiesen ebenfalls auf eine Aktivität der postoperativen Radiochemotherapie hin. Insgesamt wird die Evidenzlage für eine Empfehlung einer adjuvanten postoperativen Radiochemotherapie als Standardoption nicht als ausreichend erachtet. Die größere Evidenz spricht für den Einsatz der präoperativen Radiochemotherapie bei T2-T4 Tumoren ohne Fernmetastasen.

8.37.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad **0**	Nach R0-Resektion eines Adenokarzinoms des ösophagogastralen Übergangs kann bei erhöhtem Lokalrezidivrisiko eine adjuvante Radiochemotherapie bei nicht neoadjuvant behandelten Patienten durchgeführt werden.	
Level of Evidence **1b**	Literatur: [18, 483-485]	
Konsensstärke	Starker Konsens (100 %)	

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 (siehe 8.4.2.). Falls aufgrund eines präoperativen Unterstagings keine präoperative Therapie erfolgt ist, kann eine postoperative Radiochemotherapie durchgeführt werden. Vor Beginn einer adjuvanten Radiochemotherapie ist das Fortbestehen der kurativen Therapieintention zu überprüfen und Fernmetastasen sind auszuschließen. Im Falle von Fernmetastasen ist ein Radiochemotherapiekonzept nicht mehr sinnvoll. Im Falle der Fernmetastasierung ist die Umstellung auf eine palliative Therapie sinnvoll.

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 [483]. 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) [483] 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 % [484-487]. Daher kann, wie beim Magenkarzinom, auch für Adenokarzinome des ösophagogastralen 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 [485, 486]. 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. Die simultane Chemotherapie kann z. B. mit Capecitabin wie in der Artist Studie [485] durchgeführt werden […].

Die Empfehlungen bezüglich einer alleinigen adjuvanten Chemotherapie bei Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs orientieren sich an der S3-Leitlinie zum Magenkarzinom [18]. Die beim Magenkarzinom durchgeführten Metaanalysen unterscheiden nicht zwischen dem eigentlichen Magenkarzinom und dem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs. Nach primärer R0-Resektion (ohne präoperative Chemotherapie) sollte keine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden.

Diese relative Negativempfehlung beruht auf dem Wunsch, bei Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs eine positive Präferenz der perioperativen Chemotherapie bzw. präoperativen Radiochemotherapie als primäre Behandlungsstrategie zu etablieren. 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 [390] und 2) der Nutzen eines perioperativen Therapiekonzeptes durch positive Einzelstudien besser belegt ist (siehe 8.4.2.) und 3) die Überlebensverbesserung durch eine perioperative Therapie größer zu sein scheint als durch eine alleinige adjuvante Therapie (13,8 % vs. 5,8 %) [488].

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 nach der vorliegenden Evidenz erwogen und angeboten werden [18]. Im Jahr 2010 veröffentlichte die GASTRIC Group [488] eine Metaanalyse auf dem Boden individueller Patientendaten aus insgesamt 3838 Patienten aus 17 Studien. Diese Studie weist einen Vorteil für die adjuvante Chemotherapie gegenüber der alleinigen Operation auf. Die Hazard Ratio für das Gesamtüberleben beträgt 0,82 (95 % KI 0,76-0,90, $p < 0,001$, absolut 5,8 % nach 5 Jahren). In dieser Analyse zeigt sich auch bei europäischen Patienten ein Vorteil durch eine adjuvante Therapie [404].

[18] Moehler M, Al-Batran SE, Andus T, Anthuber M, Arends J, Arnold D, et al. S3-Leitlinie „Magenkarzinom“ – Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und des ösophagogastralen Übergangs (AWMF-Regist.-Nr. 032-009-OL). Z Gastroenterol 2011;49:461-531.

[379] Ténière P, Hay JM, Fingerhut A, Fagniez PL. Postoperative radiation therapy does not increase survival after curative resection for squamous cell carcinoma of the middle and lower esophagus as shown by a multicenter controlled trial. French University Association for Surgical Research. Surg Gynecol Obstet 1991;173:123-130.

[386] Malthaner RA, Wong RK, Rumble RB, Zuraw L, Members of the Gastrointestinal Cancer Disease Site Group of Cancer Ontario’s Porgram in Evidence-based Care. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. BMC Med 2004;2:35.

[390] Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJH, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med 2006;355:11-20.

[404] Moehler M, Baltin CTH, Ebert M, Fischbach W, Gockel I, Grenacher L, et al. International comparison of the German evidence-based S3-guidelines on the diagnosis and multimodal treatment of early and locally advanced gastric cancer, including adenocarcinoma of the lower esophagus. Gastric Cancer 2015;18:550-563.

[478] Zheng B, Zheng W, Zhu Y, Lin XY, Xu BH, Chen C. Role of adjuvant chemoradiotherapy in treatment of resectable esophageal carcinoma: a meta-analysis. Chin Med J 2013;126:1178-1182.

[479] Thallinger CM, Kiesewetter B, Raderer M, Hejna M. Pre- and postoperative treatment modalities for esophageal squamous cell carcinoma. Anticancer Res 2012;32:4609-4627.
[480] Xu Y, Yu X, Chen Q, Mao W. Neoadjuvant versus adjuvant treatment: which one is better for resectable esophageal squamous cell carcinoma? World J Surg Oncol 2012;10:173.
[481] Lv J, Cao XF, Zhu B, Ji L, Tao L, Wang DD. Long-term efficacy of perioperative chemoradiotherapy on esophageal squamous cell carcinoma. World J Gastroenterol 2010;16:1649-1654.
[482] Cao XF, Lü J, Zhu B, An HY, Wang S, Wu BC, et al. A prospective comparison between surgery alone and postoperative chemoradiotherapy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi 2010;32:452-455.
[483] Ohri N, Garg MK, Aparo S, Kaubisch A, Tome W, Kennedy TJ, et al. Who benefits from adjuvant radiation therapy for gastric cancer? A meta-analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;86:330-335.
[484] Bamias A, Karina M, Papakostas P, Kostopoulos I, Bobos M, Vourli G, et al. A randomized phase III study of adjuvant platinum/docetaxel chemotherapy with or without radiation therapy in patients with gastric cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2010;65:1009-1021.
[485] Lee J, Lim DH, Kim S, Park SH, Park JO, Park YS, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: The ARTIST trial. J Clin Oncol 2012;30:268-273.
[486] Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med 2001;345:725-730.
[487] Kwon HC, Kim MC, Kim KH, Jang SK, Oh SY, Kim SH, et al. Adjuvant chemoradiation versus chemotherapy in completely resected advanced gastric cancer with D2 nodal dissection. Asia Pac J Clin Oncol 2010;6:278-285.
[488] Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y, Pignon JP, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. JAMA 2010;303:1729-1737.

Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), 2019 [4].

S3-Leitlinie Magenkarzinom: Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs; Langversion 2.0.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Diagnostik und Therapie des Magenkarzinoms und der Karzinome des ösophagogastralen Übergangs und umspannt dabei die Themengebiete der Risikofaktoren, Ätiologie, Diagnostik, endoskopischer und chirurgischer Therapie sowie systemischer und Radiochemotherapie und auch Ernährung, Komplementärmedizin sowie Psychoonkologie

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Multidisziplinäre Leitliniengruppe unter direkter Beteiligung von Patientenvertretern
- S3-Niveau: evidenz- und konsensbasiert
- Interessenkonflikterklärungen einsehbar, CoI-Mangagement beschrieben

Recherche/Suchzeitraum:

- Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2009)

LoE/GoR

- Empfehlungsgraduierung in A-, B- und 0-Empfehlungen (soll, sollte, kann)

Tabelle 8: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Empfehlungen

11. Multimodale Therapie

11.5 Postoperative und adjuvante Therapie

11.12.	Konsensbasierte Empfehlung	Modifiziert 2019
EK	Nach präoperativer Chemotherapie und anschließender Operation soll über die postoperative Chemotherapie interdisziplinär entschieden werden. In diese Entscheidung sollen Regressionsgrad, klinisches Ansprechen, Verträglichkeit der Chemotherapie und Allgemeinzustand einfließen.	
	Starker Konsens (100%)	

In den vorliegenden Phase III-Studien wurde der Vorteil der perioperativen Therapie gegenüber einer alleinigen Operation belegt. Da in den Studien lediglich etwa 50% der Patienten eine postoperative Chemotherapie erhalten konnten, ist allerdings derzeit unklar, welche Rolle die postoperative Therapie in der Verbesserung der Prognose spielt bzw. welche Patienten von der postoperativen Therapie profitieren [531]. In allen durchgeführten Phase III-Studien mit perioperativer Therapie war vorgesehen, bei allen Patienten, die nicht unter der Therapie progredient waren, die Chemotherapie postoperativ fortzusetzen. Somit erhielten in den Studien sowohl Patienten mit stabiler Erkrankung als auch Patienten mit pathologisch kompletter Tumorremission eine postoperative Chemotherapiefortsetzung. Trotz der vorliegenden Unklarheit bezüglich der prognostischen Relevanz der postoperativen Therapie (siehe oben) wird daher empfohlen, analog der erhobenen Studiendaten bei allen Patienten, die keinen Progress unter Chemotherapie aufgewiesen haben, eine postoperative Chemotherapiefortsetzung anzustreben.

Fazit für die Praxis:

Die postoperative Therapie sollte insbesondere dann durchgeführt werden, wenn die Patienten auf die präoperative Therapie klinisch und/oder histopatologisch angesprochen haben und diese gut vertragen haben. Patienten mit Progression unter der präoperativen Therapie und/oder Patienten mit Unverträglichkeit bzw. chirurgischen Komplikationen sollten nicht weiter behandelt werden. Daten für einen Regimewechsel aus Gründen der Effektivität in der postoperativen Therapie liegen nicht vor, wenngleich sowohl in den Studien als auch in der klinischen Routine häufig eine Deeskalation (z.B. von FLOT auf FLO) zum Einsatz kommt.

11.13.	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2019
EK	Bei Progress soll die präoperative Therapie postoperativ nicht fortgesetzt werden.	
	Starker Konsens (100%)	

In allen Referenzstudien (MAGIC, FFCD, FLOT4) wurde im Falle der Progression unter der präoperativen Therapie die postoperative Komponente nicht fortgesetzt. Daher ist eine Fortsetzung der Therapie bei Progress nicht begründet. Daten für einen Regimewechsel in der postoperativen Therapie liegen nicht vor.

11.14.	Konsensbasierte Empfehlung	Modifiziert 2019
EK	Für nicht neoadjuvant behandelte Patienten mit R0-Resektion und adäquater D2-Lymphadenektomie sind postoperative Radiochemotherapie und Chemotherapie kein Standard. Für Patienten mit R0-Resektion und adäquater D2-Lymphadenektomie ohne präoperative Chemotherapie kann bei Vorliegen von Risikofaktoren eine postoperative Radiochemotherapie oder Chemotherapie angeboten werden.	
	Konsens (89%)	

In einer Meta-Analyse von insgesamt 9 Studien mit zusammen 2.025 Patienten [623] konnte insgesamt ein signifikanter Überlebensvorteil für den Einsatz einer peri- oder intraoperativen Radiotherapie nachgewiesen werden. In 4 dieser 9 Studien wurde der Stellenwert der postoperativen Radiotherapie untersucht, wobei in 2 Studien eine parallele Chemotherapie mit 5-FU eingesetzt wurde. Die beiden älteren Studien, die die alleinige Strahlentherapie nach kurativ intendierter Resektion [624, 625] getestet haben, zeigten keinen Vorteil im Gesamtüberleben, allerdings eine Reduktion der lokoregionären Rückfallrate. Bei Allum [624] lag bei der Hälfte der Patienten eine R1–Resektion vor. Die Qualität des chirurgischen Eingriffs ist in beiden Studien unklar.

[…]

Zusammenfassend sprechen die Daten dafür, dass durch eine adjuvante Radiochemotherapie nach D1- oder <D1-Lymphknotendissektion ein Überlebensvorteil erreicht wird. Bei limitierter Lymphknotendissektion und nicht erfolgter präoperativer Chemotherapie sollte daher eine adjuvante Radiochemotherapie erfolgen. Bei erfolgter präoperativer Chemotherapie und adäquater Lymphknotenresektion gibt es keinen Hinweis, dass eine postoperative Radiochemotherapie das Überleben verbessert, daher kann diese nur nach gründlicher interdisziplinärer Diskussion erwogen werden.

Ob eine adjuvante Radiochemotherapie auch nach D2-Lymphknotendissektion (ohne präoperative Chemotherapie) das Überleben verbessert, bleibt ungeklärt, wobei allerdings eine größere Beobachtungsstudie auch für dieses Kollektiv einen Vorteil nahelegt [516, 629]. Nach D2-Resektion und nicht erfolgter präoperativer Chemotherapie kann daher die Indikation zur adjuvanten Radiochemotherapie interdisziplinär gestellt werden. Dabei wurde diskutiert, dass insbesondere Patienten mit befallenen Lymphknoten und Patienten mit intestinalem Tumortyp hiervon profitieren. Wenn die Indikation zur adjuvanten Radiochemotherapie gestellt wird, sollten moderne Bestrahlungstechniken (3D oder IMRT) unter Berücksichtigung des EORTC-ROG Zielvolumenkonzeptes [634] mit 45 Gy (5x 1,8 Gy pro Woche) zum Einsatz kommen. Aus einer kleinen (n=65) Beobachtungsstudie [635]

ergeben sich Hinweise, dass durch den Einsatz der IMRT nicht nur die Toxizität gesenkt werden kann, sondern sich auch bessere onkologische Ergebnisse erreichen lassen.

Als Chemotherapie wird anstelle der Bolus-Injektion von 5-FU heute das infusionale 5- FU-Schema von den meisten Experten als vorteilhaft angesehen [630, 636, 637]. Während der Strahlentherapie können 225mg/m2/24h Dauerinfusion empfohlen werden. In einer kleineren Serie [635] zeigte auch der Einsatz von 2x täglich 825 mg/m² Capecitabin eine gute Verträglichkeit. Kombinationen von Capecitabin mit Cisplatin und Oxalipaltin in Kombination mit Strahlentherapie sind von Seiten der Toxizität ebenfalls ohne Reduktion der Strahlendosis oder des Bestrahlungsvolumens möglich [633]. Ob die Kombinationsschemata in Kombination mit Strahlentherapie zu besseren onkologischen Ergebnissen führen, ist allerdings noch nicht gezeigt worden.

Vor und nach Radiotherapie können jeweils 2 Zyklen 5-FU 2000mg/m2/24h CI+Leucovorin 500mg/m2 über 2h an den Tagen 1, 8, und 15, Wiederholung Tag 29 empfohlen werden. Diese Therapie lässt sich auch mit Cisplatin (und ggf. Paclitaxel) oder Irinotecan kombinieren [630]. Wenn Cisplatin vor oder nach der Strahlentherapie appliziert wird, sollten besondere Dosisrestriktionen bezüglich der Nieren bei der Bestrahlungsplanung eingehalten werden [638].

11.16.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2019
EK	Eine adjuvante Therapie mit zielgerichteten Substanzen alleine oder in Kombination mit Chemotherapie soll außerhalb von Studien nicht durchgeführt werden.	
	Konsens (94%)	

Es existieren 9 randomisierte Studien, die eine adjuvante Chemotherapie versus eine adjuvante Immuno-Chemotherapie untersucht haben. Alle wurden mit asiatischen Patientenkollektiven durchgeführt. Es wurden ausschließlich passiv-unspezifische Immuntherapieverfahren angewendet, in 8 Studien Polysaccharid K (PSK), in 1 Studie (poly A:U). Eine Meta-Analyse der PSK-Studien mit 8.009 eingeschlossenen Patienten belegt einen Überlebensvorteil für die adjuvante Immuno-Chemotherapie mit einer HR von 0,88 (95% KI, 0,79-0,98; p=0,018). Auch die Phase III-Studie (n=280) mit (poly A:U) zeigt einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil zugunsten der Immuno- Chemotherapie. Diese Ergebnisse sind aber nicht auf die europäischen Populationen übertragbar, da bei Europäern möglicherweise eine andere Immunantwort vorliegt. Daher kann für eine adjuvante Immuno-Chemotherapie keine klare Empfehlung außerhalb von Studien abgegeben werden. Studien mit Integration perioperativer oder adjuvanter Therapie mit Immuncheckpoin-Inhibitoren laufen [618]. Auch Daten prospektiver Studien für zielgerichtete Substanzen müssen zunächst abgewartet werden.

NICE, 2018 [6].

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Oesophago-gastric cancer: assessment and management in adults.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Recommendations for adults (18 years and over) with newly-diagnosed or recurrent oesophago-gastric cancer

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- The 20 review questions developed for this guideline were based on the key areas identified in the guideline scope. They were drafted by the NGA and refined and validated by the Committee.

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematic literature searches were undertaken to identify all published clinical evidence relevant to the review questions.
- Databases were searched using relevant medical subject headings, free-text terms and study type filters where appropriate. Studies published in languages other than English were not reviewed and where possible, searches were restricted to retrieve only articles published in English. All searches were conducted in MEDLINE, Embase and The Cochrane Library. All searches were updated in May 2017. Any studies added to the databases after this date (even those published prior to this date) were not included unless specifically stated in the text.
- Search strategies were quality assured by cross-checking reference lists of highly relevant papers, analysing search strategies in other systematic reviews and asking the group members to highlight any additional studies.

LoE/GoR

- GRADE

Table 3: Description of quality elements in GRADE

Quality element	Description
Risk of bias (study limitations)	Limitations in the study design and implementation may bias the estimates of the treatment effect. High risk of bias for the majority of the evidence decreases confidence in the estimate of the effect.
Inconsistency	Inconsistency refers to an unexplained heterogeneity of results or findings.
Indirectness	Indirectness refers to differences in study population, intervention, comparator and outcomes between the available evidence and the review question, or recommendation made, such that the effect estimate is changed. This is also related to applicability or generalisability of findings.
Imprecision	Results are imprecise when studies include relatively few patients and few events and thus have wide confidence intervals around the estimate of the effect. Imprecision results if the confidence interval includes the clinically important threshold. For qualitative research this can relate to the sufficiency of data within each theme.

Quality element	Description
Publication bias	Publication bias is a systematic underestimate or an overestimate of the underlying beneficial or harmful effect due to the selective publication of studies.

Table 4: Level of quality elements in GRADE level

Levels of quality elements in GRADE level	Description
None	There are no serious issues with the evidence.
Serious	The issues are serious enough to downgrade the outcome evidence by 1 level.
Very serious	The issues are serious enough to downgrade the outcome evidence by 2 levels.

Table 5: Overall quality of outcome evidence in GRADE level

Overall quality of outcome evidence in GRADE level	Description
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low	Any estimate of effect is very uncertain.

- Risk of bias: Cochrane risks of bias tools (RCTs) / QUADAS-2 (diagnostic studies) / Critical Appraisal Skills Programme (CASP) checklist for qualitative studies / For prognostic studies, quality was assessed using the checklist for prognostic studies - Hayden 2006 checklist

Recommendations

8.4 Localised oesophageal and gastro-oesophageal junctional adenocarcinoma

Review question: What is the optimal choice of chemotherapy or chemoradiotherapy in relation to surgical treatment for people with localised oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer?

28. For people with localised oesophageal and gastro-oesophageal junctional adenocarcinoma (excluding T1N0 tumours) who are going to have surgical resection, offer a choice of:
    - chemotherapy, before or before and after surgery or
    - chemoradiotherapy, before surgery.

    Make the choice after discussing the benefits, risks and treatment consequences of each option with the person and those important to them (as appropriate).

    Encourage people to join relevant clinical trials, if available.

8.4.5 Evidence statements

8.4.5.1 Preoperative chemotherapy versus postoperative chemotherapy

8.4.5.1.1 Overall survival

Low quality evidence from 1 RCT with 330 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there was a clinically significant beneficial effect of preoperative chemotherapy compared with postoperative chemotherapy for overall survival.

8.4.5.1.2 Progression-free survival

Low quality evidence from 1 RCT with 330 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment reported that there was no clinically significant difference between preoperative chemotherapy and postoperative chemotherapy for progression free survival.

8.4.5.1.3 Treatment related morbidity: anastomotic leakage, wound infection, pulmonary complication and cardiovascular complication

Very low quality evidence from 1 RCT with 315 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment provided the evidence that there was no clinically significant difference between preoperative chemotherapy and postoperative chemotherapy for anastomotic leakage, wound infections, pulmonary complications and cardiovascular complications.

8.4.5.1.4 Treatment related mortality

Very low quality evidence from 1 RCT with 315 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there was no clinically significant difference between preoperative chemotherapy and postoperative chemotherapy for treatment-related mortality.

8.4.5.1.5 R0 tumour resection rate

Moderate quality evidence from 1 RCT with 330 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there was no clinically significant difference between preoperative chemotherapy and postoperative chemotherapy for R0 tumour resection rate.

8.4.5.2 Preoperative chemotherapy versus surgery alone

8.4.5.2.1 Overall survival

Low quality evidence from 5 RCTs with 1182 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there was a clinically significant beneficial effect of preoperative chemotherapy (cisplatin plus 5-fluorouracil) compared with surgery alone for overall survival.

Subgroup analysis according to type of histology of oesophageal cancer:

SCC: Low quality evidence from 4 RCTs with 378 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment provided the evidence that there may be a clinically significant beneficial effect of preoperative chemotherapy (cisplatin plus 5-fluorouracil) compared with surgery alone for overall survival, however, there is an uncertainty around the estimate.

Mixed: Low quality evidence from 1 RCT with 804 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment reported that there was a clinically significant beneficial effect of preoperative chemotherapy (cisplatin plus 5-fluorouracil) compared with surgery alone for overall survival.

8.4.5.2.2 Treatment-related morbidity: anastomotic leakage, cardiac complications, pulmonary complications and infectious complications

Very low to low quality evidence from 5 RCTs with 1193 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there was no clinically significant difference between preoperative chemotherapy (cisplatin plus 5-fluorouracil) and surgery alone for anastomotic leakage and pulmonary complications.

Very low to low quality evidence from 3 RCTs with 1045 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancers suitable for surgical treatment showed that there was no clinically significant difference between preoperative chemotherapy (cisplatin plus 5-fluorouracil) and surgery alone for cardiac complications and infectious complications.

Subgroup analysis according to type of histology of oesophageal cancer:

Very low to low quality evidence suggested that there was no subgroup difference between preoperative chemotherapy (cisplatin plus 5-fluorouracil) and surgery alone for anastomotic leakage, pulmonary complications, cardiac complications and infectious complications.

8.4.5.2.3 Postoperative mortality

Very low quality evidence from 4 RCTs with 1151 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there was no clinically significant difference between preoperative chemotherapy (cisplatin plus 5-fluorouracil) compared with surgery alone for postoperative mortality.

Subgroup analysis according to type of histology of oesophageal cancer:

Very low quality evidence suggested that there was no subgroup difference between preoperative chemotherapy (cisplatin plus 5-fluorouracil) and surgery alone for postoperative mortality.

8.4.5.2.4 R0 tumour resection rate

Low quality evidence from 5 RCTs with 1197 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancers suitable for surgical treatment showed that there may be a clinically significant beneficial effect of preoperative chemotherapy (cisplatin plus 5-fluorouracil) compared with surgery alone for R0 tumour resection rate, however, there is an uncertainty around the estimate.

Subgroup analysis according to type of histology of oesophageal cancer:

Low to moderate quality evidence suggested that there was no subgroup difference between preoperative chemotherapy (cisplatin plus 5-fluorouracil) and surgery alone for R0 tumour resection rate.

8.4.5.3 Postoperative chemotherapy versus surgery alone

8.4.5.3.1 Disease free survival

Low quality evidence from 1 RCT with 242 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there was no clinically significant difference between postoperative chemotherapy (cisplatin plus 5-fluorouracil) and surgery alone for disease free survival.

8.4.5.4 Perioperative chemotherapy versus preoperative chemotherapy

8.4.5.4.1 Overall survival

Low quality evidence from 1 RCT with 343 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there may be a clinically significant beneficial effect of perioperative chemotherapy (paclitaxel, cisplatin and 5-fluorouracil, PCF) compared with preoperative chemotherapy (PCF) alone for overall survival, however there is uncertainty around the estimate.

8.4.5.4.2 Relapse free survival

Low quality evidence from 1 RCT with 343 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is a clinically significant beneficial effect of perioperative chemotherapy (paclitaxel, cisplatin and 5-fluorouracil, PCF) compared with preoperative chemotherapy (PCF) alone for relapse free survival.

8.4.5.5 Perioperative chemotherapy versus surgery alone

8.4.5.5.1 Overall survival

Moderate quality evidence from 2 RCTs with 691 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there may be clinically significant beneficial effect of perioperative chemotherapy (cisplatin plus 5-fluorouracil) compared with surgery alone for overall survival, however there is uncertainty around the estimate.

Subgroup analysis according to type of histology of oesophageal cancer:

AC: Low quality evidence from 1 RCT with 224 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is a clinically significant beneficial effect of perioperative chemotherapy (cisplatin plus 5-fluorouracil) compared with surgery alone for overall survival.

Mixed: Low quality evidence from 1 RCT with 467 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is no clinically significant difference between perioperative chemotherapy (cisplatin plus 5-fluorouracil) and surgery alone for overall survival.

8.4.5.5.2 Disease free survival

Very low quality evidence from 2 RCTs with 664 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment provided the evidence that there may be a clinically significant beneficial effect of perioperative chemotherapy (cisplatin plus 5-fluorouracil) compared with surgery alone for disease free survival, however there is uncertainty around the estimate.

Subgroup analysis according to type of histology of oesophageal cancer:

AC: Low quality evidence from 1 RCT with 224 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment provided the evidence that there may be a clinically significant beneficial effect of perioperative chemotherapy (cisplatin plus 5-fluorouracil) compared with surgery alone for disease free survival.

Mixed: Low quality evidence from 1 RCT with 440 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment provided the evidence that there is no clinically significant beneficial effect of perioperative chemotherapy (cisplatin plus 5-fluorouracil) and surgery alone for disease free survival.

8.4.5.5.3 Any complications

Low quality evidence from 1 RCT with 224 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment provided the evidence that there is no clinically significant beneficial effect of perioperative chemotherapy (cisplatin plus 5-fluorouracil) and surgery alone for any complications.

8.4.5.5.4 Postoperative mortality

Very low quality evidence from 2 RCTs with 691 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment reported that there is no clinically significant beneficial effect of perioperative chemotherapy (cisplatin plus 5-fluorouracil) and surgery alone for postoperative mortality.

Subgroup analysis according to type of histology of oesophageal cancer:

Very low quality evidence suggested that there was no subgroup difference between perioperative chemotherapy (cisplatin plus 5-fluorouracil) and surgery alone for postoperative mortality.

8.4.5.5.5 R0 tumour resection rate

Very low quality evidence from 2 RCTs with 691 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment reported that there is no clinically significant difference between perioperative chemotherapy (cisplatin plus 5-fluorouracil) and surgery alone for R0 tumour resection rate.

Subgroup analysis according to type of histology of oesophageal cancer:

AC: Low quality evidence from 1 RCT with 224 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment reported that there may be a clinically significant beneficial effect of perioperative chemotherapy (cisplatin plus 5-fluorouracil) and surgery alone for R0 tumour resection rate.

Mixed: Moderate quality evidence from 1 RCT with 467 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment reported that there is no clinically significant beneficial effect of perioperative chemotherapy (cisplatin plus 5-fluorouracil) and surgery alone for R0 tumour resection rate.

8.4.5.6 Preoperative chemotherapy versus preoperative chemotherapy

8.4.5.6.1 Overall survival

Very low quality evidence from 1 RCT with 181 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is no clinically significant difference between preoperative chemoradiotherapy and preoperative chemotherapy for overall survival.

8.4.5.6.2 Treatment-related morbidity

Low quality evidence from 1 RCT with 181 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is no clinically significant difference between preoperative chemoradiotherapy and preoperative chemotherapy for any treatment-related morbidity.

Very [low] quality evidence from 2 RCTs with 256 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is no clinically significant difference between preoperative chemoradiotherapy and preoperative chemotherapy for anastomotic leakage and cardiac complications.

Subgroup analysis according to type of histology of oesophageal cancer:

Very low quality evidence suggested that there was no subgroup difference between preoperative chemoradiotherapy and preoperative chemotherapy for anastomotic leakage and cardiac complications.

8.4.5.6.3 Treatment-related mortality

Very low quality evidence from 2 RCTs with 256 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is no clinically significant difference between preoperative chemoradiotherapy and preoperative chemotherapy for treatment-related mortality.

Subgroup analysis according to type of histology of oesophageal cancer:

Low to very low quality evidence suggested that there was no subgroup difference between preoperative chemoradiotherapy and preoperative chemotherapy for treatment-related mortality.

8.4.5.6.4 R0 tumour resection rate

Low quality evidence from 2 RCTs with 125 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is no clinically significant difference between preoperative chemoradiotherapy and preoperative chemotherapy for R0 tumour resection rate.

Subgroup analysis according to type of histology of oesophageal cancer:

Low quality evidence suggested that there was no subgroup difference between preoperative chemoradiotherapy and preoperative chemotherapy for R0 tumour resection rate.

8.4.5.6.5 Tumour regression grade (TRG): Poor TRG (TRG >2 or <50% cells response to adjuvant therapy)

Very low quality evidence from 2 RCTs with 256 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is a clinically significant beneficial effect of preoperative chemoradiotherapy compared with preoperative chemotherapy for poor tumour regression grade.

Subgroup analysis according to type of histology of oesophageal cancer:

AC: Low quality evidence from 2 RCTs with 75 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is a clinically significant beneficial effect of preoperative chemoradiotherapy compared with preoperative chemotherapy for poor tumour regression grade.

Mixed: Low quality evidence from 1 RCT with 181 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is a clinically significant beneficial effect of preoperative chemoradiotherapy compared with preoperative chemotherapy for TRG 1.

8.4.5.7 Preoperative chemotherapy versus surgery alone

8.4.5.7.1 Overall survival

Very low quality evidence from 9 RCTs with 1688 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is a clinically significant beneficial effect of preoperative chemoradiotherapy compared with surgery alone for overall survival.

Subgroup analysis according to type of histology of oesophageal cancer:

SCC: Low quality evidence from 7 RCTs with 988 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is a clinically significant beneficial effect of preoperative chemoradiotherapy compared with surgery alone for overall survival.

AC: Low quality evidence from 2 RCTs with 388 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is a clinically significant beneficial effect of preoperative chemoradiotherapy compared with surgery alone for overall survival.

Mixed: Very low quality evidence from 2 RCTs with 312 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is a clinically significant beneficial effect of preoperative chemoradiotherapy compared with surgery alone for overall survival.

Subgroup analysis according to type of chemotherapy:

Single drug: Very low quality evidence from 1 RCT with 282 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is no clinically significant difference between preoperative chemoradiotherapy and surgery alone for overall survival.

Double drug: Low quality evidence from 8 RCTs with 1413 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is a clinically significant beneficial effect of preoperative chemoradiotherapy compared with surgery alone for overall survival.

Subgroup analysis according to type of radiotherapy:

≤ 40 Gy radiotherapy: Low quality evidence from 5 RCTs with 978 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is a clinically significant beneficial effect of preoperative chemoradiotherapy compared with surgery alone for overall survival.

> 40 Gy radiotherapy: Very low quality evidence from 4 RCTs with 717 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is a clinically significant beneficial effect of preoperative chemoradiotherapy compared with surgery alone for overall survival.

8.4.5.7.2 Disease-free survival in SCC

Low quality evidence from 3 RCTs with 577 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer (SCC subtype) suitable for surgical treatment showed that there is a clinically significant beneficial effect of preoperative chemoradiotherapy compared with surgery alone for disease free survival.

Subgroup analysis according to type of chemotherapy:

Single drug: Low quality evidence from 1 RCT with 282 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is a clinically significant beneficial effect of preoperative chemoradiotherapy and surgery alone for disease free survival.

Double drug: Very low quality evidence from 2 RCTs with 295 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is no clinically significant difference between preoperative chemoradiotherapy and surgery alone for disease free survival.

Subgroup analysis according to type of radiotherapy:

≤ 40 Gy radiotherapy: Low quality evidence from 1 RCT with 282 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is a clinically significant beneficial effect of preoperative chemoradiotherapy compared with surgery alone for disease free survival.

> 40 Gy radiotherapy: Very low quality evidence from 2 RCTs with 295 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is no clinically significant difference between preoperative chemoradiotherapy and surgery alone for disease free survival.

8.4.5.7.3 Treatment-related morbidity in SCC

Any complication

Low quality evidence from 4 RCTs with 605 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is no clinically significant difference between preoperative chemoradiotherapy and surgery alone for any complication.

Subgroup analysis according to type of chemotherapy or type of radiotherapy:

Very low to low quality evidence suggested that there was no subgroup difference between preoperative chemoradiotherapy and surgery alone for any complication.

Anastomotic leak

Very low quality evidence from 6 RCTs with 492 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is no clinically significant difference between preoperative chemoradiotherapy and surgery alone for anastomotic leak.

Subgroup analysis according to type of histology or type of radiotherapy of oesophageal cancer:

Very low quality evidence suggested that there was no subgroup difference between preoperative chemoradiotherapy and surgery alone for anastomotic leak.

Haemorrhage (> 300 mL)

Low quality evidence from 1 RCT with 160 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer (SCC subtype) suitable for surgical treatment showed that there is no clinically significant difference between preoperative chemoradiotherapy (double drug chemotherapy, ≤ 40 Gy radiotherapy) and surgery alone for intraoperative haemorrhage of more than 300 ml.

Stenosis

Very low quality evidence from 1 RCT with 160 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer (SCC subtype) suitable for surgical treatment showed that there is no clinically significant difference between preoperative chemoradiotherapy (double drug chemotherapy, ≤ 40 Gy radiotherapy) and surgery alone for stenosis complication.

8.4.5.7.4 Treatment-related mortality

Low quality evidence from 8 RCTs with 827 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is a clinically significant harmful effect of preoperative chemoradiotherapy compared with surgery alone for treatment related mortality.

Subgroup analysis according to type of histology of oesophageal cancer:

Low quality evidence suggested that there was no subgroup difference between preoperative chemoradiotherapy and preoperative chemotherapy for R0 tumour resection rate.

SCC: Low quality evidence from 6 RCTs with 733 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer (SCC subtype) suitable for surgical treatment showed that there is a clinically significant harmful effect of preoperative chemoradiotherapy compared with surgery alone for treatment related mortality.

Mixed: Very low quality evidence from 1 RCT with 54 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer (mixed subtype) suitable for surgical treatment showed that there is no clinically significant difference between preoperative chemoradiotherapy and surgery alone for treatment related mortality.

Unknown: Very low quality evidence from 1 RCT with 40 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer (unknown subtype) suitable for surgical treatment showed that there is no clinically significant difference between preoperative chemoradiotherapy and surgery alone for treatment related mortality.

Subgroup analysis according to type of chemotherapy:

Single drug: Moderate quality evidence from 1 RCT with 279 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is a clinically significant harmful effect of preoperative chemoradiotherapy (single drug chemotherapy) compared with surgery alone for treatment related mortality.

Double drug: Low quality evidence from 7 RCTs with 548 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is no clinically significant difference between preoperative

chemoradiotherapy (double drug chemotherapy) and surgery alone for treatment related mortality.

Subgroup analysis according to type of radiotherapy:

≤ 40 Gy radiotherapy: Low quality evidence from 6 RCTs with 674 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is a clinically significant harmful effect of preoperative chemoradiotherapy (≤ 40 Gy radiotherapy) compared with surgery alone for treatment related mortality.

> 40 Gy radiotherapy: Low quality evidence from 2 RCTs with 153 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is no clinically significant difference between preoperative chemoradiotherapy (> 40 Gy radiotherapy) and surgery alone for treatment related mortality.

8.4.5.7.5 R0/T0 tumour resection rate

Very low quality evidence from 8 RCTs with 1359 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is a clinically significant beneficial effect of preoperative chemoradiotherapy compared with surgery alone for R0 tumour resection rate.

Subgroup analysis according to type of histology of oesophageal cancer:

SCC: Low quality evidence from 5 RCTs with 705 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer (SCC subtype) suitable for surgical treatment showed that there is no clinically significant difference between preoperative chemoradiotherapy and surgery alone for R0 tumour resection rate.

AC: Low quality evidence from 1 RCT with 76 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer (AC subtype) suitable for surgical treatment showed that there is a clinically significant beneficial effect of preoperative chemoradiotherapy compared with surgery alone for R0 tumour resection rate.

Mixed: Low quality evidence from 2 RCTs with 578 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer (mixed subtype) suitable for surgical treatment showed that there is a clinically significant beneficial effect of preoperative chemoradiotherapy compared with surgery alone for R0 tumour resection rate.

Subgroup analysis according to type of chemotherapy:

Single drug: Moderate quality evidence from 1 RCT with 206 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is a clinically significant beneficial effect of preoperative chemoradiotherapy (single drug chemotherapy) compared with surgery alone for R0 tumour resection rate.

Double drug: Very low quality evidence from 7 RCTs with 1153 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is a clinically significant beneficial effect of preoperative

Subgroup analysis according to type of radiotherapy:

≤ 40 Gy radiotherapy: Very low quality evidence from 4 RCTs with 708 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for

surgical treatment showed that there is a clinically significant beneficial effect of preoperative chemoradiotherapy (≤ 40 Gy radiotherapy) compared with surgery alone for R0 tumour resection rate.

> 40 Gy radiotherapy: Very low quality evidence from 4 RCTs with 651 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is a clinically significant beneficial effect of preoperative chemoradiotherapy (> 40 Gy radiotherapy) compared with surgery alone for R0 tumour resection rate.

8.4.5.8 Postoperative chemoradiotherapy versus postoperative chemotherapy

8.4.5.8.1 Overall survival

Very low quality evidence from 1 RCT with 45 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is no clinically significant difference between postoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy for overall survival.

8.4.5.9 Postoperative chemoradiotherapy versus postoperative chemotherapy

8.4.5.9.1 Overall survival

Low quality evidence from 1 RCT with 158 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is a clinically significant beneficial effect of postoperative chemoradiotherapy versus surgery alone for overall survival.

8.4.5.9.2 Treatment-related mortality

Low quality evidence from 1 RCT with 158 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is no event of treatment-related death in either postoperative chemoradiotherapy arm or surgery alone arm.

8.4.5.9.3 Radical resection rate

Moderate quality evidence from 1 RCT with 158 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment reported that there is no clinically significant difference between postoperative chemoradiotherapy and surgery alone for radical resection rate.

8.4.7.2 Quality of evidence

The evidence for this review was taken from 29 randomised controlled trials and the quality was assessed using GRADE. The evidence ranged from very low to moderate in quality. In addition, the Committee noted that some of the earlier trials included in the analysis were poorly powered, were likely to have poorer surgical techniques, and were likely to have less rigorous quality assurance of radiotherapy. They also used chemotherapy and chemoradiotherapy schedules which were no longer considered current standard of practice. In reviewing the evidence the Committee therefore gave more weight to more recent studies. The Committee also recognised the heterogenous nature of the trials in respect of tumour locations and pathological sub-types which further made interpretation of the evidence difficult.

8.4.7.3 Consideration of clinical benefits and harms

The Committee discussed the evidence available for chemotherapy and chemoradiotherapy used before, after or before and after surgery to assess the relative benefits and harms of using these treatments in addition to surgery to prevent recurrence.

Compared to surgery alone, there was evidence for preoperative chemotherapy, postoperative chemotherapy, perioperative chemotherapy and preoperative chemoradiotherapy:

Preoperative chemotherapy led to improved overall survival compared to surgery alone, with no difference in treatment-related morbidity or postoperative mortality. For postoperative chemotherapy compared to surgery alone, there was no difference in disease-free survival. For the comparison of perioperative chemotherapy compared to surgery alone there was no difference in overall survival rates. However, perioperative chemotherapy was more effective compared to preoperative chemotherapy in terms of relapse-free survival. Based on this evidence the Committee considered that it may be beneficial to use preoperative chemotherapy, or perioperative chemotherapy to improve outcomes in this group of patients.

The comparison of preoperative chemoradiotherapy with surgery alone, showed improved overall survival, disease-free survival, and no difference in complications such as anastomotic leak or stenosis, but worse rates of treatment-related mortality. However, the Committee discussed that the benefit or preoperative chemoradiotherapy, and the increase seen in overall survival and disease-free survival seen in the total population and in the adenocarcinoma and squamous cell carcinoma sub-groups, may outweigh the possible harms.

The choice of which treatment offered the greatest benefits was also evaluated by comparing different regimens with each other:

Preoperative chemoradiotherapy showed no difference in overall survival, treatment-related morbidity or treatment-related mortality compared to preoperative chemotherapy.

Postoperative chemoradiotherapy showed similar survival rates to postoperative chemotherapy and compared to surgery alone, with similar rates of treatment-related mortality compared to surgery alone.

The Committee discussed these treatment options available and identified that, compared to surgery alone, preoperative chemotherapy, perioperative chemotherapy and preoperative chemoradiotherapy could be expected to improve outcomes, although there may be some increases in morbidity or mortality and that the choice should therefore be discussed with the patient.

The Committee agreed that the recommendations to use any of these options was likely to lead to improved disease-free outcomes and overall survival and to reduce variation of practice. The use of chemotherapy or chemoradiotherapy was associated with some treatment-related morbidity and mortality. However, the Committee decided that the increase in survival and disease-free survival outweighed the potential increase in side-effects seen with therapy.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2020) am 04.11.2020

#	Suchfrage
1	[mh “Esophageal Neoplasms”] OR [mh “Stomach Neoplasms”]
2	[mh Adenocarcinoma]
3	[mh Esophagogastric Junction]
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	(gastric OR stomach OR esophag* OR oesophag* OR gastroesophag* OR gastrooesophag*):ti,ab,kw
6	(tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR neoplas* OR cancer*):ti,ab,kw
7	{AND #5-#6}
8	(siewert*):ti,ab,kw
9	{OR #4, #7-#8}
10	#9 with Cochrane Library publication date from Nov 2015 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 04.11.2020

#	Suchfrage
1	"Esophageal Neoplasms/therapy"[mh] OR “Stomach Neoplasms/therapy”[mh]
2	adenocarcinoma[mh] AND esophagogastric junction[mh]
3	"Adenocarcinoma Of Esophagus"[nm]
4	#1 OR #2 OR #3
5	gastric[tiab] OR stomach[tiab] OR esophag*[tiab] OR oesophag*[tiab] OR gastroesophag*[tiab] OR gastrooesophag*[tiab]
6	tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR cancer*[tiab]
7	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]
8	#5 AND #6 AND #7
9	siewert*[tiab]
10	#4 OR #8 OR #9
11	(#10) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR

	integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR ((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))
12	((#11) AND ("2015/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
13	(#12) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 04.11.2020

#	Suchfrage
1	"Esophageal Neoplasms"[mh] OR “Stomach Neoplasms”[mh]
2	adenocarcinoma[mh] AND esophagogastric junction[mh]
3	"Adenocarcinoma Of Esophagus"[nm]
4	#1 OR #2 OR #3
5	gastric[tiab] OR stomach[tiab] OR esophag*[tiab] OR oesophag*[tiab] OR gastroesophag*[tiab] OR gastrooesophag*[tiab]
6	tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR cancer*[tiab]
7	#5 AND #6

8	siewert*[tiab]
9	#4 OR #7 OR #8
10	(#9) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
11	(#10) AND ("2015/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
12	(#11) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Alberta Health Services.** Gastric cancer, Version 5 [online]. Edmonton (CAN): Alberta Health Services; 2020. [Zugriff: 09.11.2018]. (Band GI-008). URL: https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi008-gastric.pdf.

2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Dezember 2012 - Tegafur / Gimeracil / Oteracil [online]. Berlin (GER): G-BA; 2012. [Zugriff: 06.11.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-35/2012-12-20_Geltende-Fassung_Tegafur_Gimeracil_Oteracil_D-033.pdf.

3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Oktober 2016 - Ramucirumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 06.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-229/2016-10-20_Geltende-Fassung_Ramucirumab_D-224.pdf.

4. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs; S3-Leitlinie, Langversion 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 021-023OL. 08.2019. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 05.11.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-009l_S3_Magenkarzinom_Diagnostik_Therapie_Adenokarzinome_oesophagogastraler_Uebergang_2019-12.pdf.

5. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus; S3-Leitlinie, Langversion 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 021-023OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 05.11.2020]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Oesophaguskarzinom/Version_2/LL_Oesophagus_Langversion_2.0.pdf.

6. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Oesophago-gastric cancer: assessment and management in adults [online]. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 05.11.2020]. (NICE Guideline; Band 83). URL: https://www.nice.org.uk/guidance/ng83/evidence/full-guideline-pdf-4723230493.

7. **Wu DM, Wang S, Wen X, Han XR, Wang YJ, Shen M, et al.** Survival benefit of three different therapies in postoperative patients with advanced gastric cancer: a network meta-analysis. Front Pharmacol 2018;9:929.

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

2021-B-099

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), vertreten durch die S3-Leitliniengruppe

Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit Karzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und pathologischer Resterkrankung nach vorangegangener neoadjuvanter Radiochemotherapie.

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassung

Eine adjuvante Therapie gehört bei Patienten mit reseziertem Karzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs nach vorangegangener neoadjuvanter Chemoradiotherapie nicht zum Behandlungsstandard. Diese Empfehlung ist unabhängig von histopathologischen Nachweis einer Resterkrankung.

In der Fragestellung fehlt der Standard der perioperativen Chemotherapie beim Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs.

Im Folgenden stellen wir den Standard von Chemoradiotherapie mit Operation (=neoadjuvante, präoperative Chemoradiotherapie) und ohne Operation bei Patienten mit Plattenepithel- bzw. Adenokarzinom von Ösophagus und gastroösophagealem Übergang sowie von perioperativer Chemotherapie bei Patienten mit Adenokarzinom von Ösophagus und gastroösophagealem Übergang dar.

Fragestellung

Gefragt wird nach dem Standard zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit reseziertem Karzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs nach vorangegangener neoadjuvanter Chemoradiotherapie. Die Fragestellung umfasst nicht alle, derzeit evidenzbasiert eingesetzten und empfohlenen Therapieformen: es fehlt die Gruppe der Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, bei denen die perioperative Chemotherapie (Gabe der Chemotherapie prä- und postoperativ) einen weiteren Standard darstellt.

Stand des Wissens

Ösophaguskarzinome machen ca. 1% aller malignen Erkrankungen aus [1]. Klinisch relevant ist die Unterscheidung zwischen Plattenepithel- und Adenokarzinomen, Tumorstadium und Lokalisation des Tumors (thorakal versus cervikal) [2, 3].

Ca. 30-40% der Patienten befinden sich bei Erstdiagnose in einem prinzipiell resektablen Stadium. Insbesondere bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom sind häufig Komorbiditäten zu beachten mit einer daraus resultierenden eingeschränkten funktionellen Operabilität. Das 5-Jahres-Überleben mit alleiniger Resektion liegt bei etwa 20%. Multimodale Konzepte verbessern bei lokal fortgeschrittenen Tumoren die Prognose, sie können zudem einen Organerhalt wahrscheinlich machen.

Plattenepithelkarzinom des Ösophagus

Bei intrathorakaler Lokalisation des Tumors empfiehlt die S3-Leitlinie Ösophaguskarzinom [2]

8.26.	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2018
EK	Bei operablen Patienten mit einem **Plattenepithelkarzinom** des Ösophagus der Kategorie cT2 kann eine präoperative Radiochemotherapie mit anschließender kompletter Resektion durchgeführt werden.	
Konsensstärke	Starker Konsens (100 %)	

8.27.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad A	Bei operablen Patienten mit einem **Plattenepithelkarzinom** des Ösophagus der Kategorie cT3 und bei resektablen cT4 Tumoren soll eine präoperative Radiochemotherapie mit anschließender kompletter Resektion durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1a	Literatur: [406-409]	
Konsensstärke	Starker Konsens (96 %)	

Als Therapiealternative führt die S3-Leitlinie Ösophaguskarzinom aus: „Eine definitive Chemoradiotherapie soll unabhängig von der histologischen Entität des Ösophaguskarzinoms erfolgen, wenn der Tumor im

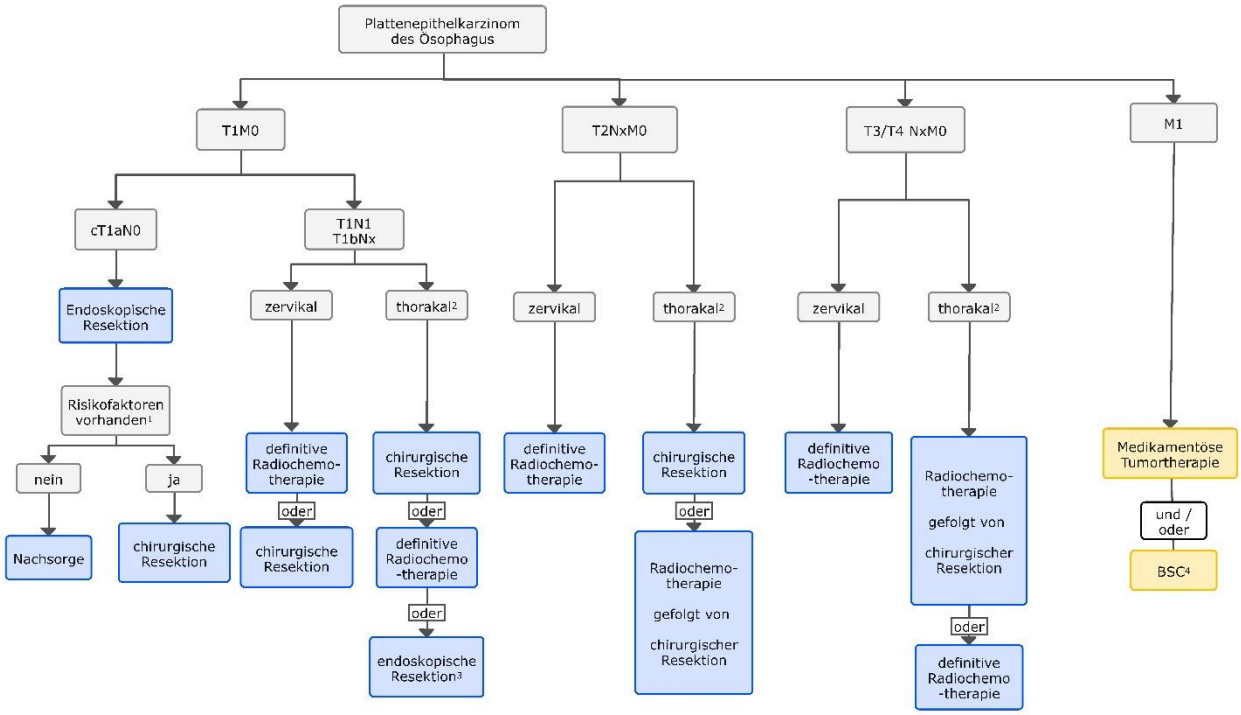
Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz als chirurgisch/endoskopisch nicht resektabel erachtet wird oder wenn ein Patient funktionell nicht operabel ist bzw. die Operation nach ausführlicher Aufklärung ablehnt.“ [3]. Somit sollte in der Tumorkonferenz über eine definitive Chemoradiotherapie als Alternative zur chirurgischen Resektion nach präoperativer Chemoradiotherapie auf dem Boden aller klinischen Faktoren und des Patientenwunsches diskutiert werden.

Bei zervikalen (fast immer Plattenepithel-) Karzinomen des Ösophagus gilt eine definitive Chemoradiotherapie als Standardtherapie [4, 5, 6]. Zu berücksichtigen ist, dass Resektionen bis an den oberen Ösophagussphinkter mit einer hohen Komplikationsrate und postoperativen Störungen wie Anschluckstörung, Aspirationsneigung und Rekurrensparese einhergehen, so dass bei hochsitzenden Ösophaguskarzinomen keine Operation erfolgen sollte.

Bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des oberen oder mittleren thorakalen Ösophagus mit einem guten Therapieansprechen auf die Chemoradiotherapie sollte der Nutzen einer ergänzenden Operation kritisch hinterfragt werden [7, 8, 9]. Nach der DRG-Statistik betrug die Krankenhaussterblichkeit in Deutschland in den Jahren 2006 bis 2013 nach komplexen Eingriffen am Ösophagus 9,2% in high-volume Zentren und 12,1% in Low-volume Zentren [10]. Hier verweisen wir darauf, dass sich die Definition von Low-volume Zentren aktuell verändert hat.

Graphisch ist das Vorgehen in Abbildung 1 dargestellt [3].

Abbildung 1: Therapiealgorithmus bei funktionell operablen und onkologisch resektablen Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus [3]



Im Anschluss an die definitive Chemoradiotherapie und im Anschluss an eine präoperative Chemotherapie, gefolgt von Operation wird keine weitere Therapie empfohlen. Der Wert einer adjuvanten systemischen Chemotherapie ist nicht belegt. Sie wird beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nicht empfohlen.

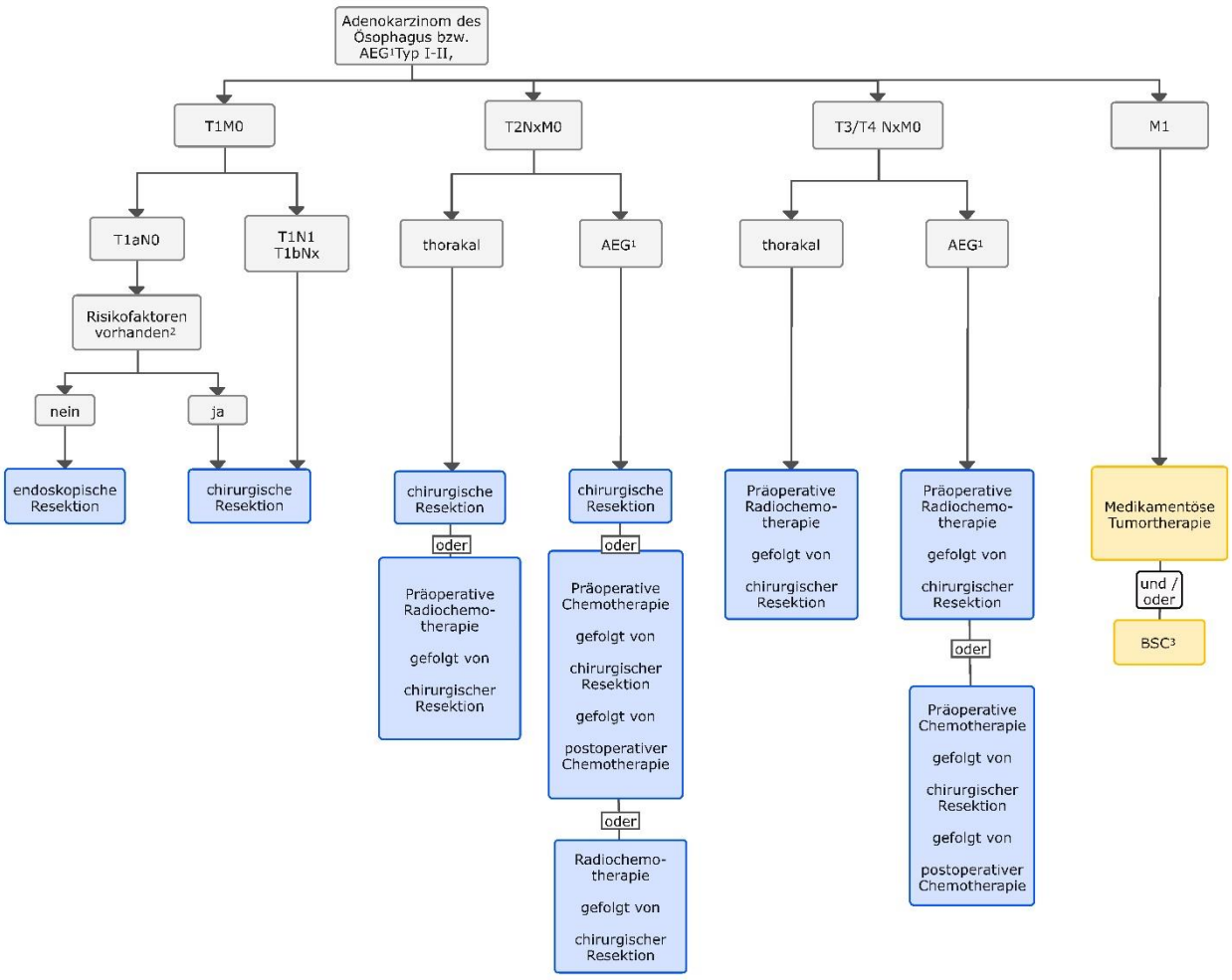
Adenokarzinom des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs (AEG)

Die S3 Leitlinie Ösophaguskarzinom empfiehlt [2].

8.24.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad **A**	Beim operablen Patienten mit **Adenokarzinom** des Ösophagus oder des ösophagogastralen Übergangs der Kategorie cT3 und bei resektablen cT4 Tumoren soll eine perioperative Chemotherapie oder eine präoperative Radiochemotherapie durchgeführt werden.	
Level of Evidence **1a**	[388, 389, 391-393, 402-404]	
Konsensstärke	Starker Konsens (100 %)	

Graphisch ist das Vorgehen in Abbildung 1 dargestellt [3].

Abbildung 2: Therapiealgorithmus bei funktionell operablen und onkologisch resektablen Adenokarzinomen des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs [3]



Bei den Patienten mit einem Adenokarzinom des Ösophagus werden mit der definitiven Chemoradiotherapie vergleichbare Ergebnisse wie beim Plattenepithelkarzinom erzielt [11, 12].

Für eine definitive Radiochemotherapie ist eine Strahlendosis von (maximal) 50,4 Gy anzustreben. Höhere Dosen verbessern nach jüngsten Daten einer niederländischen Phase-III-Studie (ARTDECO) weder beim Plattenepithel- noch beim Adenokarzinom die lokale Tumorkontrolle oder das Gesamtüberleben [13].

Hinsichtlich der Chemotherapie innerhalb der kombinierten Chemoradiotherapie spricht die Datenlage für eine Kombination aus Platin/Fluoropyrimidin oder für die Kombination Carboplatin/Paclitaxel, bei niedriger Toxizität [14].

In der präoperativen Chemoradiotherapie ist die Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel ein Standard (CROSS-Studie). Hiernach ist die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit in der Subgruppe der Patienten mit Plattenepithelkarzinom verdoppelt (23% vs. 46%). Zusätzlich ist die Kombination aus Cisplatin und Docetaxel durch prospektive Phase II oder Phase-III-Studie gut abgesichert. Carboplatin/Paclitaxel wurde auch in der ARTDECO-Studie eingesetzt [13]. In einer französischen Phase-III-Studie zeigte sich eine vergleichbare Wirksamkeit für eine Kombination aus Oxaliplatin und 5-FU (FOLFOX-Schema) gegenüber der Standardkombination Cisplatin und 5-FU in Verbindung mit einer definitiven Radiotherapie [15]. Inwieweit die in der neoadjuvanten Therapie gut belegte Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel auch für die definitive Radiochemotherapie geeignet ist, bleibt derzeit offen. Die ARTDECO-Studie (siehe oben)

[13] ist ein Argument für den Einsatz von Carboplatin/Paclitaxel Die Durchführbarkeit in Kombination mit 50,4 Gy erschien allerdings besser als mit Cisplatin/5-FU [13].

Bei Patienten mit einem **Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs (AEG)** ≥ Stadium IB, die eine Resektion ohne Vorbehandlung erhalten haben (z.B. durch fehleingeschätztes Tumorstadium vor Chirurgie) kann eine adjuvante Therapie bei erhöhtem Lokalrezidivrisiko wie z.B. bei ausgedehntem Lymphknotenbefall (pN2-3) durchgeführt werden. Nach R1-Resektionen wird aufgrund des hohen Risikos für ein Lokalrezidiv eine adjuvante Radiochemotherapie empfohlen [2, 3].

Bei Patienten mit Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs der Kategorie ≥T3 oder N+ ist mit der perioperativen Polychemotherapie eine weitere evidenzbasierte Therapieoption etabliert. Eine Kombination aus Anthrazyklin, Platinderivat und einem Fluoropyrimidin (Epirubicin, Cisplatin und 5-FU, ECF) galt aufgrund der Daten der MAGIC-Studie lange Zeit als perioperative Standardtherapie [16]. Aktuellere Daten belegen jedoch, dass eine Chemotherapie nach dem FLOT-Schema (5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin/Docetaxel) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen AEG oder Magenkarzinomen (≥cT2 und/oder cN+) einer Kombination aus ECF oder Epirubicin, Cisplatin und Capecitabin (ECX) überlegen ist. FLOT führte zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien (Hazard Ratio 0,75) und des Gesamtüberlebens (HR 0,77 (0,63-0,94), p=0,012). Dieser Effekt zeigte sich konsistent über alle relevanten Subgruppen wie Alter, histologischer Subtyp und Lokalisation. Die Rate an perioperativen Komplikationen war in beiden Armen vergleichbar [17].

Vergleichende Daten zwischen präoperativer Radiochemotherapie und perioperativer Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenen AEG konnten keinen statistisch signifikanten Überlebensvorteil durch die Ergänzung der Strahlentherapie nachweisen. Die einzige Phase-III-Studie [18] weist jedoch darauf hin, dass eine suboptimale präoperative Chemotherapie (PLF-Regime) durch eine zusätzliche Radiochemotherapie verbessert werden kann (HR 0,65 (0,42-1,01, p=0,055). Zudem belegen die Studien eine verbesserte lokale Tumorkontrolle sowie eine Zunahme der Rate an histologisch kompletten Remissionen und R0-Resektionen [19].

Zusammenfassend gelten beim **Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs** (**AEG)** beide Therapiekonzepte momentan als gleichwertig. Bei Patienten mit lokal ausgedehnten Tumoren kann wegen des hohen Risikos einer inkompletten Resektion und eines Lokalrezidivs eher eine präoperative Radiochemotherapie, ansonsten eher eine perioperative Chemotherapie favorisiert werden.

Nach einer kurativ intendierten Therapie des Ösophaguskarzinoms mit präoperativer Radiochemotherapie gefolgt von OP schließt sich nach einer R0-Resektion die Nachsorge an. Die Nachsorge erfolgt in der Regel symptomorientiert. In Nachfolgeuntersuchungen sollen Funktionsstörungen entdeckt, der Ernährungszustand überprüft und die Notwendigkeit einer psychosozialen Unterstützung evaluiert werden. Große Zentren führen eine strukturierte Naschsorge durch, um Rezidive frühzeitig zu erkennen.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „erwachsenen Patienten mit Karzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und pathologischer Resterkrankung nach vorangegangener neoadjuvanter Radiochemotherapie“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Die Histologie (Adeno-, Plattenepithelkarzinom) ist beim fortgeschrittenen, primär nicht operablen Ösophaguskarzinom ein prädiktiver Faktor für die empfohlene Therapie. In der adjuvanten Therapiesituation nach präoperativer oder definitiver Chemoradiotherapie sind die Empfehlungen allerdings derzeit nicht unterschiedlich.

Referenzen

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2015 - 2016, Häufigkeiten und Trends: Ösophagus, 12. Ausgabe 2020; 28 – 30.
2. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Dezember 2018. https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/021-023OL.html
3. Stahl M et al.: Ösophaguskarzinom, Onkopedia, Dezember 2018. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom/@@guideline/html/index.html
4. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M et al.: Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. N Engl J Med 326:1593–1598, 1992. DOI: 10.1056/NEJM199206113262403
5. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A et al.: Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. JAMA 281:1623–1627, 1999. DOI: 10.1001/jama.281.17.1623
6. al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A et al.: Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study. J Clin Oncol 15:277–284, 1997. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.1.277
7. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N et al.: Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. J Clin Oncol 23:2310–2317, 2005. DOI: 10.1200/JCO.2005.00.034
8. Stahl M, Wilke H, Stuschke M et al.: Clinical response to induction chemotherapy predicts local control and long-term survival in multimodal treatment of patients with locally advanced esophageal cancer. J Cancer Res Clin Oncol 131:67–72, 2005. DOI: 10.1007/s00432-004-0604-5
9. Bedenne L, Michel P, Bouché O et al.: Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. J Clin Oncol 25:1160–1168, 2007. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.7118
10. Nimptsch U, Mansky T: Hospital volume and mortality for 25 types of inpatient treatment in German hospitals: observational study using complete national data from 2009 to 2014. BMJ Open 7:e016184, 2017. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016184
11. Karran A, Blake P, Chan D, Reid TD, Davies IL, Kelly M et al.: Propensity score analysis of oesophageal cancer treatment with surgery or definitive chemoradiotherapy. Br J Surg. 101:502–510, 2014. DOI: 10.1002/bjs.9437
12. Chang DT, Chapman C, Shen J, Su Z, Koong AC: Treatment of esophageal cancer based on histology: a surveillance epidemiology and end results analysis. Am J Clin Oncol 32:405–410, 2009. DOI: 10.1097/COC.0b013e3181917158
13. Hulshoff MCCM, Geijsen D, Rozema T, Oppendijk V, Buijsen J, Jost N et al.: A randomized controlled phase III multicenter study on dose escalation in definitive chemoradiation for patients with locally advanced esophageal cancer: ARTDECO study. J Clin Oncol Januar 2020;38(suppl 4): Abstract 281, 2020. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.281
14. Honing J, Smit JK, Muijs CT, Burgerhof JGM, de Groot JW, Paardekooper G et al.: A comparison of carboplatin and paclitaxel with cisplatinum and 5-fluorouracil in definitive chemoradiation in esophageal cancer patients. Ann Oncol 25:638–643, 2014. DOI: 10.1093/annonc/mdt589
15. Conroy T, Galais M-P, Raoul J-L, Bouché O, Gourgou-Bourgade S, Douillard J-Y et al.: Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer

(PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. Lancet Oncol 15:305–314, 2014. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70028-2

16. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJH, Nicolson M et al.: Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med 355:11–20, 2006. DOI: 10.1056/NEJMoa055531
17. Al-Batran S, Homann N, Pauligk C, Goetze T, Meiler J, Kasper S et al.: Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. Lancet 393:1948-1957, 2019. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1
18. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer H-J, Riera-Knorrenschild J et al.: Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. J Clin Oncol 27:851–856, 2009. DOI: 10.1200/JCO.2008.17.0506
19. Klevebro F, Alexandersson von Döbeln G, Wang N, Johnsen G, Jacobsen A-B, Friesland S et al.: A randomized clinical trial of neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction. Ann Oncol 27:660–667, 2016. DOI: 10.1093/annonc/mdw010