

Nivolumab (Karzinome des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, adjuvant)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
(Ablauf Befristung)

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-88

Version: 1.0

Stand: 25.09.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2093

DOI: 10.60584/A25-88

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Nivolumab (Karzinome des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, adjuvant) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

01.07.2025

Interne Projektnummer

A25-88

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-88>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Karzinome des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, adjuvant); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-88>.

Schlagwörter

Nivolumab, Ösophagustumoren, Nutzenbewertung, NCT02743494

Keywords

Nivolumab, Esophageal Neoplasms, Benefit Assessment, NCT02743494

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jochem Potenberg, Ev. Waldkrankenhaus, Berlin

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Alina Reese
- Nadia Abu Rajab-Conrads
- Katharina Hirsch
- Thomas Jakubeit
- Petra Kohlepp
- Christopher Kunigkeit
- Katrin Nink
- Ulrike Seay
- Pamela Wronski

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Nivolumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

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

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nivolumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.07.2025 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren ein Dossier vorgelegt. Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.08.2021 übermittelt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 17.02.2022 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.10.2024 aus [1]. Mit Beschluss vom 02.05.2024 wurde die befristete Geltungsdauer des Beschlusses bis zum 01.07.2025 verlängert [2]. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Nivolumab erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU 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 in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Die Befristung erfolgte, da weitere für die Bewertung des Zusatznutzens relevante Daten, insbesondere zum Gesamtüberleben, aus der Studie CA209-577 zu erwarten waren. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollten gemäß Auflage des G-BA Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten zum finalen Datenschnitt vorgelegt werden.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung einer externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 P, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 P, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 P, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [3]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Potenberg, Jochem	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.5
I Abkürzungsverzeichnis	I.6
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.7
I 2 Fragestellung.....	I.14
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.15
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.15
I 3.2 Studiencharakteristika	I.15
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.30
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.30
I 4.2 Verzerrungspotenzial	I.35
I 4.3 Ergebnisse	I.36
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.41
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.44
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	I.44
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.48
I 6 Literatur	I.50
I Anhang A Suchstrategien.....	I.53
I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven.....	I.54
I Anhang B.1 Mortalität.....	I.54
I Anhang B.2 Morbidität.....	I.55
I Anhang B.3 Gesundheitsbezogenen Lebensqualität	I.57
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.61
I Anhang D Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zu Kategorien immunvermittelter UEs, schwerer immunvermittelter UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und immunvermittelter SUEs.....	I.70
I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.73

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	3
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab	I.7
Tabelle 3: Nivolumab– Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.13
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab	I.14
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	I.15
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo.....	I.16
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	I.17
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	I.22
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	I.23
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	I.25
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien (≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo... I.26	I.26
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo.....	I.29
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	I.31
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	I.35
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität und Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo.....	I.37
Tabelle 16: Ergebnisse (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo.....	I.39
Tabelle 17: Subgruppen (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo.....	I.42
Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten	I.45
Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten	I.48
Tabelle 20: Nivolumab– Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.49
Tabelle 21: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	I.61

Tabelle 22: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	I.65
Tabelle 23: Häufige schwere UEs (CTCAE ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	I.66
Tabelle 24: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	I.67
Tabelle 25: Kategorien immunvermittelter UEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	I.70
Tabelle 26: Kategorien immunvermittelter SUEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	I.71
Tabelle 27: Kategorien immunvermittelter schwerer UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo.....	I.72

I Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie CA209-577 ..	1.54
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rezidive – krankheitsfreies Überleben, Studie CA209-577	1.55
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur Verschlechterung \geq 15 Punkte), Studie CA209-577	1.56
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur Verschlechterung \geq 15 Punkte) bei Männern, Studie CA209-577	1.56
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur Verschlechterung \geq 15 Punkte) bei Frauen, Studie CA209-577	1.57
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt FACT-E (Zeit bis zur Verschlechterung \geq 26,4 Punkte), Studie CA209-577	1.57
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt FACT-E (körperliches Wohlbefinden – Zeit bis zur Verschlechterung \geq 4,2 Punkte), Studie CA209-577	1.58
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt FACT-E (soziales / familiäres Wohlbefinden – Zeit bis zur Verschlechterung \geq 4,2 Punkte), Studie CA209-577	1.58
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt FACT-E (emotionales Wohlbefinden – Zeit bis zur Verschlechterung \geq 3,6 Punkte), Studie CA209-577	1.59
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt FACT-E (funktionales Wohlbefinden – Zeit bis zur Verschlechterung \geq 4,2 Punkte), Studie CA209-577	1.59
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt FACT-E (Ösophaguskarzinom-spezifische Subskala – Zeit bis zur Verschlechterung \geq 10,2 Punkte), Studie CA209-577	1.60

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
CRT	Chemoradiotherapie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DFS	Disease-free Survival (krankheitsfreies Überleben)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
ECS	Ösophaguskarzinom-spezifische Subskala (Esophageal Cancer Subscale)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FACT-E	Functional Assessment of Cancer Therapy – Esophageal
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HER2	humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PD-L1	Programmed-Cell-Death-Ligand 1
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nivolumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.07.2025 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren ein Dossier vorgelegt. Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.08.2021 übermittelt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 17.02.2022 eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. Oktober 2024 aus. Mit Beschluss vom 02.05.2024 wurde die befristete Geltungsdauer des Beschlusses bis zum 1. Juli 2025 verlängert. Die Befristung erfolgte, da weitere für die Bewertung des Zusatznutzens relevante Daten, insbesondere zum Gesamtüberleben, aus der Studie CA209-577 zu erwarten waren.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich mit beobachtendem Abwarten als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur adjuvanten Behandlung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie (CRT).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
adjuvante Behandlung der Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie ^b	beobachtendes Abwarten
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In die Studie CA209-577 wurden sowohl Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom als auch mit einem Plattenepithelkarzinom in den Stadien II und III (per AJCC 7. Edition) nach neoadjuvanter Chemoradiotherapie mit R0-Resektion und pathologischer Resterkrankung eingeschlossen. Da nur Patientinnen und Patienten mit vollständiger Resektion eingeschlossen wurden, geht der G-BA davon aus, dass Patientinnen und Patienten mit \geq R1-Resektion nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind.</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten

Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Studienpool und Studiendesign

Studie CA209-577

Für die Nutzenbewertung wird in Übereinstimmung mit dem pU die Studie CA209-577 herangezogen. Die Studie CA209-577 ist eine abgeschlossene, doppelblinde RCT zum Vergleich von Nivolumab mit Placebo. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs im Stadium II oder III (Klassifikation nach der 7. Edition des American Joint Committee on Cancer [AJCC]) bei Erstdiagnose. Die Patientinnen und Patienten mussten vor Randomisierung eine neoadjuvante platinbasierte CRT mit anschließender Resektion abgeschlossen haben und es musste eine R0-Resektion mit pathologischer Resterkrankung (\geq ypT1 oder \geq ypN1) vorliegen. Die Patientinnen und Patienten mussten zum Studieneintritt in einem guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1, sein.

In die Studie CA209-577 wurden insgesamt 794 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit Nivolumab (N = 532) oder Placebo (N = 262) zufällig zugeteilt.

Die Behandlung mit Nivolumab im Interventionsarm erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation. Im Kontrollarm erhielten die Patientinnen und Patienten eine Placebo-Behandlung.

Der primäre Endpunkt der Studie CA209-577 war das krankheitsfreie Überleben (DFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UEs).

Für die Nutzenbewertung werden die Daten zum finalen Datenschnitt vom 07.11.2024 herangezogen.

Leitlinienkonforme Vorbehandlung der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten

Für Patientinnen und Patienten mit Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs vom Typ III, die als Magenkarzinome klassifiziert werden, oder Adenokarzinomen mit T2N0-Status entspricht eine neoadjuvante CRT nicht den Behandlungsempfehlungen der Leitlinien. Es ist jedoch davon auszugehen, dass in der Studie CA209-577 nur wenige der Patientinnen und Patienten davon betroffen waren.

Für Patientinnen und Patienten mit resektablen Adenokarzinom mit T3-, T4- oder N+-Status sind die Behandlungsempfehlungen zwischen den verschiedenen aktuellen Leitlinien teilweise

diskrepanz. Da das Vorgehen in der Studie CA209-577 bei der Durchführung einer neoadjuvanten CRT jedoch weiterhin in Einklang mit den Empfehlungen der S3-Leitlinien zum Ösophaguskarzinom sowie Magenkarzinom steht, wird bei Patientinnen und Patienten mit einem Adenokarzinom mit T3-, T4- oder N+-Status in der Studie von einer leitlinienkonformen Vorbehandlung ausgegangen.

Insgesamt wird auf Basis der vorliegenden Informationen davon ausgegangen, dass nur für wenige Patientinnen und Patienten die neoadjuvante CRT nicht leitlinienkonform angewendet wurde. Für die Nutzenbewertung ergibt sich daher keine Konsequenz.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten festgelegt.

In der Studie CA209-577 wurde Placebo als Vergleichstherapie eingesetzt. Die Studie war nicht auf einen Vergleich mit beobachtendem Abwarten ausgelegt, dennoch ist die Studie für einen solchen Vergleich geeignet.

Die in der Studie durchgeführten Untersuchungen bilden zwar die Empfehlungen der Leitlinien nicht vollständig ab, das Untersuchungsregime in der Studie CA209-577 insgesamt wird für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch als hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten angesehen.

Folgetherapien

Im Interventionsarm der Studie CA209-577 erhielten insgesamt 86,0 % der Patientinnen und Patienten, bei denen ein Rezidiv auftrat, eine Folgetherapie, im Kontrollarm waren es ca. 92 %. In beiden Studienarmen wurde am häufigsten eine Chemotherapie eingesetzt.

Der Umfang der eingesetzten Folgetherapien sowie der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Chemotherapie in der Studie CA209-577 erscheint angemessen. Im Dossier sind keine Informationen zu den Biomarkern Programmed-Cell-Death-Ligand-1(PD-L1)- oder Humaner-epidermaler-Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-Status, zum Zeitpunkt der Folgetherapie verfügbar. Näherungsweise werden daher der PD-L1- sowie HER2-Tumor-Expressionsstatus zu Studienbeginn betrachtet.

Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses wiesen 15 % der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm einen PD-L1-Status ≥ 1 % auf. Basierend auf den vorliegenden Informationen ist nicht davon auszugehen, dass der Einsatz von Immuntherapien als Folgetherapie in der Studie in relevantem Umfang von den Leitlinienempfehlungen abweicht.

In der Studie CA209-577 lag der Anteil HER2-positiver Karzinome zu Studieneinschluss bei ca. 8 %. Bei den meisten Patientinnen und Patienten war der HER2-Status jedoch unbekannt oder

wurde nicht berichtet (insgesamt 66 %). Somit ist unklar, ob alle Patientinnen und Patienten, die von einer gegen HER2-gerichteten Therapie hätten profitieren können, diese auch erhielten.

Trotz der beschriebenen Unsicherheiten stehen die in der Studie CA209-577 eingesetzten Folgetherapien weitestgehend im Einklang mit den Empfehlungen der Leitlinien.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie CA209-577 als niedrig eingestuft.

Für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtüberleben und Rezidive wird das Verzerrungspotenzial jeweils als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D visuelle Analogskala [VAS]), gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie alle Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen, außer Abbruch wegen UEs, wird trotz vergleichbarer Beobachtungsdauern aufgrund von unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen als hoch eingeschätzt.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Rezidive

Für den Endpunkt Rezidive (operationalisiert über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben) zeigt sich für beide Operationalisierungen jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Gesundheitszustand, erhoben mittels EQ-5D VAS, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht vor. Für Männer ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Für Frauen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels Functional Assessment of Cancer Therapy – Esophageal (FACT-E), zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und schwere UEs

Für die Endpunkte schwerwiegende UEs (SUEs) und schwere UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

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.

Spezifische UEs

Immunvermittelte SUEs

Für den Endpunkt immunvermittelte SUEs 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.

Immunvermittelte schwere UEs

Für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs)

Für die Endpunkte Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs) sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nivolumab im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich positive und negative Effekte von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich für den Endpunkt Rezidive ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen, im Vergleich zum 2. Datenschnitt (04.01.2021) hat sich das Ausmaß jedoch verringert. Der Vorteil im Endpunkt Rezidive zeigt sich jedoch nicht in Form eines statistisch signifikanten Vorteils im Endpunkt Gesamtüberleben.

Demgegenüber stehen für zahlreiche Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen Anhaltspunkte für einen höheren Schaden mit unterschiedlichem, teils erheblichem Ausmaß.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter CRT keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab.

Tabelle 3: Nivolumab– Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
adjuvante Behandlung der Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie ^b	beobachtendes Abwarten	Zusatznutzen nicht belegt ^c
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In die Studie CA209-577 wurden sowohl Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom als auch mit einem Plattenepithelkarzinom in den Stadien II und III (per AJCC 7. Edition [4]) nach neoadjuvanter Chemoradiotherapie mit R0-Resektion und pathologischer Resterkrankung eingeschlossen. Da nur Patientinnen und Patienten mit vollständiger Resektion eingeschlossen wurden, geht der G-BA davon aus, dass Patientinnen und Patienten mit \geq R1-Resektion nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind.</p> <p>c. In die Studie CA209-577 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS \geq 2 übertragen werden können.</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich mit beobachtendem Abwarten als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur adjuvanten Behandlung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie (CRT).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
adjuvante Behandlung der Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie ^b	beobachtendes Abwarten
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In die Studie CA209-577 wurden sowohl Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom als auch mit einem Plattenepithelkarzinom in den Stadien II und III (per AJCC 7. Edition [4]) nach neoadjuvanter Chemoradiotherapie mit R0-Resektion und pathologischer Resterkrankung eingeschlossen. Da nur Patientinnen und Patienten mit vollständiger Resektion eingeschlossen wurden, geht der G-BA davon aus, dass Patientinnen und Patienten mit \geq R1-Resektion nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind.</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

Der pharmazeutischen Unternehmer (pU) folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Nivolumab (Stand zum 06.05.2025)
- bibliografische Recherche zu Nivolumab (letzte Suche am 09.04.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Nivolumab (letzte Suche am 10.04.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Nivolumab (letzte Suche am 24.04.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Nivolumab (letzte Suche am 14.07.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
CA209-577	ja	ja	nein	ja [5]	ja [6-8]	ja [9,10]

a. Studie, für die der pU Sponsor war
 b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse
 c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

In die vorliegende Nutzenbewertung wird die Studie CA209-577 eingeschlossen.

Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
CA209- 577	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit histologisch bestätigtem Karzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs im Stadium II oder III^b ▪ nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie und R0-Resektion^c ▪ mit pathologischer Resterkrankung (≥ ypT1 oder ≥ ypN1) ▪ ECOG-PS 0 oder 1 	Nivolumab (N = 532) Placebo (N = 262)	Screening: 49 Tage ^d Behandlung: bis zum Eintreten eines Rezidivs, nicht akzeptabler Toxizität, Therapieabbruch nach Entscheidung der Prüfärztin / des Prüfarztes oder der Patientinnen / Patienten, maximal 1 Jahr Beobachtung ^e : endpunktspezifisch, maximal 5 Jahre nach Therapieende der letzten Patientin / des letzten Patienten	170 Studienzentren in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, China, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Hong Kong, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Mexiko, Niederlande, Polen, Rumänien, Russland, Schweiz, Singapur, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechien, Türkei, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 07/2016–11/2024	primär: krankheitsfreies Überleben sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheits- bezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. nach AJCC 7. Edition; Krankheitsstadium bei Erstdiagnose; die Patientinnen und Patienten konnten sowohl Plattenepithel- als auch Adenokarzinome aufweisen</p> <p>c. Die Resektion sollte 4 bis 16 Wochen vor der Randomisierung stattgefunden haben (vor Protokollamendment 06 [04.05.2017] waren es 4 bis 14 Wochen)</p> <p>d. Die Screeningphase wurde erst mit Protokollamendment 06 (04.05.2017) auf 49 Tage verlängert. Vorher waren es 28 Tage.</p> <p>e. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 9 beschrieben.</p> <p>f. 1. Interimsanalyse: nach 374 DFS-Ereignissen / 299 OS-Ereignissen</p> <p>g. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurde auf Verlangen der EMA eine zusätzliche explorative Analyse zum DFS durchgeführt.</p> <p>h. 2. Interimsanalyse: finale Analyse des DFS nach 440 -Ereignissen / 368 OS-Ereignissen</p> <p>i. finale Analyse des OS</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; DFS: Krankheitsfreies Überleben; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EMA: European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur); N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; OS: Gesamtüberleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie	Intervention	Vergleich
CA209-577	Nivolumab 240 mg i. v. alle 2 Wochen für 16 Wochen ab Woche 17 Nivolumab 480 mg i. v. alle 4 Wochen maximale Gesamtbehandlungsdauer: 1 Jahr	Placebo i. v. alle 2 Wochen für 16 Wochen ab Woche 17 Placebo i. v. alle 4 Wochen maximale Gesamtbehandlungsdauer: 1 Jahr
Dosisanpassung:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Dosisanpassung erlaubt; Therapieunterbrechung aufgrund von Toxizität möglich^a 		
Erforderliche Vorbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ neoadjuvante platinbasierte Chemoradiotherapie mit anschließender Resektion^b 		
Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ jede antineoplastische Therapie gegen das resezierte Karzinom des gastroösophagealen Übergangs oder Ösophagus ▪ systemische Kortikosteroide (> 10 mg/Tag Prednisolon oder Äquivalent)^c oder Immunsuppressiva ≤ 14 Tage vor Beginn der Studienmedikation ▪ Anti-PD-1, Anti-PD-L1, Anti-PD-L2, Anti-CD137 oder Anti-CTLA-4 Antikörper oder andere Antikörper oder Medikamente, spezifisch für die Co-Stimulation von T-Zellen oder Checkpoint-Signalwegen 		
Erlaubte Begleitbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kortikosteroide in Darreichungsformen mit minimaler systemischer Absorption und < 3 Wochen zur Prophylaxe oder zur Therapie von nicht autoimmunen Erkrankungen 		
<p>a. Die Therapie kann unterbrochen, verzögert oder abgesetzt werden. Während der ersten 16 Wochen sind Verzögerungen bis zu 42 Tage, danach bis zu 70 Tage möglich. Längere Verzögerungen müssen vom medizinischen Monitor erlaubt werden.</p> <p>b. Die Resektion sollte 4 bis 16 Wochen vor der Randomisierung stattgefunden haben (vor Protokollamendment 06 [04.05.2017] waren es 4 bis 14 Wochen).</p> <p>c. Höhere Dosierungen sind während der Studie nur im Rahmen einer Nebennierenersatztherapie erlaubt.</p> <p>CD137: cluster of differentiation 137; CTLA-4: Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein-4; i. v.: intravenös; PD-L1 / L2: Programmed Death-Ligand 1 / 2; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Die Studie CA209-577 ist eine abgeschlossene, doppelblinde RCT zum Vergleich von Nivolumab mit Placebo. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs im Stadium II oder III (Klassifikation nach der 7. Edition des American Joint Committee on Cancer [AJCC]) bei Erstdiagnose [4]. Die Patientinnen und Patienten mussten vor Randomisierung eine neoadjuvante platinbasierte CRT mit anschließender Resektion abgeschlossen haben und es musste eine R0-Resektion mit pathologischer Resterkrankung (\geq ypT1 oder \geq ypN1) vorliegen. Die Patientinnen und Patienten mussten zum Studieneintritt in einem guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1, sein. Zudem war ein krankheitsfreier Status vorausgesetzt, der durch eine vollständige körperliche Untersuchung und bildgebende Untersuchungen innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung dokumentiert werden musste.

Patientinnen und Patienten mit einem zervikal lokalisierten Ösophaguskarzinom waren von der Studie ausgeschlossen. Für diese Lokalisation ist gemäß Leitlinien auch keine neoadjuvante CRT empfohlen [11-13], sodass der Ausschluss für das vorliegende Anwendungsgebiet sachgerecht erscheint.

Für einen Studieneinschluss war die Bestimmung der Programmed-Cell-Death-Ligand-1 (PD-L1)-Expression des Tumorgewebes notwendig. Dieser Test musste in einem Zentrallabor durchgeführt werden und das resezierte Tumorgewebe sollte innerhalb von 16 Wochen vor Randomisierung aber nach abgeschlossener CRT gewonnen worden sein. Die Patientinnen und Patienten wurden jedoch unabhängig von der PD-L1-Expression in die Studie eingeschlossen. Die Bestimmung der PD-L1-Expression erfolgte unter Verwendung eines DAKO-Immunhistochemie-Assays.

In die Studie CA209-577 wurden insgesamt 794 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit Nivolumab (N = 532) oder Placebo (N = 262) zufällig zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Faktoren PD-L1-Status (< 1 % vs. ≥ 1 % oder unbestimmt / nicht auswertbar), pathologischer Lymphknoten-Status (ypN0 vs. ≥ ypN1) und Histologie (Plattenepithelkarzinom vs. Adenokarzinom).

Die Studie wurde in 170 Zentren in 29 Ländern, darunter Russland, durchgeführt. Im Juni 2022 wurden die beteiligten Studienzentren in Russland aufgrund zunehmender logistischer Herausforderungen geschlossen. Da in diesen Zentren insgesamt nur 15 Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden und alle zu diesem Zeitpunkt das 100-Tage-Follow-up nach der letzten Dosis der Studienmedikation bereits absolviert hatten, bleibt dies für die Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

Die Behandlung mit Nivolumab im Interventionsarm erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation [14]. Eine Dosisanpassung war entsprechend nicht erlaubt, Therapieunterbrechungen aufgrund von Toxizität waren möglich und entsprachen weitgehend den Vorgaben der Fachinformation [14]. Im Kontrollarm erhielten die Patientinnen und Patienten eine Placebo-Behandlung.

Die Behandlung der Studienpopulation erfolgte bis zum Auftreten eines Rezidivs, nicht akzeptabler Toxizität, Therapieabbruch nach ärztlicher Entscheidung oder Entscheidung der Patientinnen und Patienten oder bis zur regulären Beendigung der Studientherapie nach 1 Jahr. Ein Wechsel auf die Behandlung des jeweils anderen Studienarms war nicht vorgesehen. Folgetherapien waren für Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen nach Wiederauftreten der Erkrankung ohne Einschränkungen erlaubt.

Der primäre Endpunkt der Studie CA209-577 war das krankheitsfreie Überleben (DFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UEs).

Leitlinienkonforme Vorbehandlung der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten

In die Studie CA209-577 wurden Patientinnen und Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs im Stadium II oder III (Klassifikation nach der 7. Edition des AJCC) bei Erstdiagnose eingeschlossen. In den aktuellen Leitlinien wird jedoch nicht für alle Tumore im Stadium II und III eine neoadjuvante Radiochemotherapie empfohlen. Dies wird nachfolgend erläutert.

Für Patientinnen und Patienten mit Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs vom Typ III, die als Magenkarzinome klassifiziert werden, oder Adenokarzinomen mit T2N0-Status entspricht eine neoadjuvante CRT nicht den Behandlungsempfehlungen der Leitlinien [11-13,15]. Es ist jedoch davon auszugehen, dass in der Studie CA209-577 nur wenige der Patientinnen und Patienten davon betroffen waren, da zum einen nur 5 % der Patientinnen und Patienten mit einem Karzinom des gastroösophagealen Übergangs vom Typ III eingeschlossen wurden. Zum anderen sind Patientinnen und Patienten mit einem Adenokarzinom mit T2N0 Status nur dann im Stadium II und erfüllen somit die Einschlusskriterien der Studie, wenn der Tumor gleichzeitig einen Differenzierungsgrad von G3 hat. Liegt ein niedrigerer Differenzierungsgrad vor, sind die Patientinnen und Patienten dem Stadium I zuzuordnen [4]. Die Information, wie viele Patientinnen und Patienten mit einem Adenokarzinom mit T2N0-Status und Differenzierungsgrad G3 in die Studie eingeschlossen wurden, liegt im Dossier nicht vor. Auf Basis der Patientencharakteristika (siehe Tabelle 9) ist jedoch nicht davon auszugehen, dass dies bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten vorlag.

Für Patientinnen und Patienten mit resektablen Adenokarzinom mit T3-, T4- oder N+-Status sind die Behandlungsempfehlungen zwischen den verschiedenen Leitlinien teilweise diskrepant. Gemäß der S3-Leitlinie zum Plattenepithel- und Adenokarzinom des Ösophagus stehen für diese Patientengruppe mit der neoadjuvanten CRT und der perioperativen Chemotherapie (präoperative Chemotherapie gefolgt von einer chirurgischen Resektion mit anschließender postoperativer Chemotherapie) 2 gleichwertige Therapieoptionen zur Verfügung [13]. Auch gemäß der S3-Leitlinie zum Adenokarzinom des Magens und ösophagogastralen Übergangs kommt für Patientinnen und Patienten mit T3- oder T4-Status eine neoadjuvante CRT infrage [15]. Dagegen empfehlen die European Society for Medical Oncology (ESMO) und die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie in ihren Leitlinien regelhaft den Einsatz einer perioperativen Chemotherapie [11,12]. Eine neoadjuvante CRT kann erwogen werden, wenn eine perioperative Chemotherapie für eine Patientin / einen Patienten nicht infrage kommt. Da das Vorgehen in der Studie CA209-577

bei der Durchführung einer neoadjuvanten CRT im Einklang mit den Empfehlungen der S3-Leitlinien zum Ösophaguskarzinom sowie Magenkarzinom steht, wird bei Patientinnen und Patienten mit einem Adenokarzinom mit T3-, T4- oder N+-Status in der Studie von einer leitlinienkonformen Vorbehandlung ausgegangen.

Insgesamt wird auf Basis der vorliegenden Informationen davon ausgegangen, dass nur für wenige Patientinnen und Patienten die neoadjuvante CRT nicht leitlinienkonform angewendet wurde. Für die Nutzenbewertung ergibt sich daher keine Konsequenz.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten festgelegt.

In der Studie CA209-577 wurde Placebo als Vergleichstherapie eingesetzt. Die Studie war nicht auf einen Vergleich mit beobachtendem Abwarten ausgelegt, dennoch ist die Studie für einen solchen Vergleich geeignet. Dies wird im Folgenden erläutert.

Folgende Untersuchungen wurden zur Bewertung des Gesundheitszustandes bzw. der Erkennung von Rezidiven in der Studie CA209-577 durchgeführt:

- gezielte körperliche Untersuchung, Erfassung von Gewicht und ECOG-PS sowie Erhebung von Laborparametern während der Behandlungsphase zu Beginn eines jeden Behandlungszyklus (siehe Tabelle 7) sowie zur Folgevisite 1 (30 Tage [\pm 7 Tage] nach letzter Dosis der Studienmedikation) und zur Folgevisite 2 (84 Tage [\pm 7 Tage] nach Folgevisite 1).
- Bildgebung (Computer- oder Magnetresonanztomografie) alle 12 Wochen während der ersten 2 Jahre, danach alle 6 bis 12 Monate bis zum Auftreten eines Rezidivs oder maximal bis 5 Jahren nach Randomisierung.

Gemäß S3-Leitlinie zum Ösophaguskarzinom und ESMO-Leitlinie soll sich die Nachsorge regelhaft auf Symptome, Ernährung und psychosoziale Unterstützung konzentrieren. Das Ziel ist die Lebensqualität beeinflussende Funktionsstörungen zu entdecken in Verbindung mit einem Rezidiv oder als benigne Komplikationen der Behandlung. Eine symptomorientierte Anamneseerhebung und körperliche Untersuchung werden als grundsätzlicher Bestandteil der Nachsorge beschrieben. In den ersten 6 Monaten sollten zudem regelmäßige Verlaufskontrollen des Ernährungsstatus einschließlich Diätberatung erfolgen [13,15,16]. In bestimmten Situationen sollte gemäß S3-Leitlinie zum Ösophaguskarzinom eine strukturierte Nachsorge, die zusätzlich regelmäßige Bildgebung umfasst, angeboten werden [13]. Voraussetzung ist, dass sich daraus Therapieentscheidungen ableiten lassen. Auch der Wunsch der Patientinnen und Patienten auf Information über ihren Gesundheitszustand kann ein Grund für eine strukturierte Nachsorge sein [13]. Gemäß S3-Leitlinie zum Magenkarzinom

wird für alle Patientinnen und Patienten eine strukturierte Nachsorge empfohlen [15]. In den Empfehlungen der EMSO-Leitlinie wird eine Schnittbildgebung nicht explizit aufgeführt [16].

Die in der Studie CA209-577 durchgeführten Untersuchungen bilden die Leitlinienempfehlungen nicht vollständig ab. Dies betrifft insbesondere eine Ernährungsberatung oder rehabilitierende Maßnahmen. Dagegen erfolgte die Schnittbildgebung regelmäßig, die leitlinienübergreifend nicht für alle Patientinnen und Patienten regelhaft vorgesehen ist. Insgesamt wurden die Patientinnen und Patienten in der Studie CA209-577 engmaschig und gezielt zur Erkennung des Gesundheitszustandes sowie von lokalen, regionalen und Fernrezidiven untersucht, sodass das Untersuchungsregime insgesamt als eine hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten angesehen wird.

Datenschnitte

Für die Studie CA209-577 liegen 4 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt vom 12.05.2020: DFS-Interimsanalyse / 1. Interimsanalyse Gesamtüberleben, geplant nach dem Auftreten von 374 DFS-Ereignissen / 299 Todesfällen.
- 2. Datenschnitt vom 04.01.2021: zusätzliche explorative Analyse, die im Rahmen des Zulassungsverfahrens auf Verlangen der EMA durchgeführt wurde.
- 3. Datenschnitt vom 25.01.2022: finale DFS-Analyse / 2. Interimsanalyse für das Gesamtüberleben, geplant nach dem Auftreten von 440 DFS-Ereignissen / 368 Todesfällen.
- 4. Datenschnitt vom 07.11.2024: finale Analyse zum Gesamtüberleben, geplant nach dem Auftreten von 460 Todesfällen. Mit Amendment 4 des Studienprotokolls (26.04.2024) wurde festgelegt, dass die finale Analyse auch nach einer Nachbeobachtungszeit von ≥ 5 Jahren durchgeführt werden kann, sollten bis dahin weniger als 460 Todesfälle eingetreten sein.

Für die Nutzenbewertung werden analog zum Vorgehen des pU die Auswertungen zum finalen Datenschnitt (07.11.2024) herangezogen.

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
CA209-577	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod oder maximal 5 Jahre nach Therapieende der letzten Patientin / des letzten Patienten
Morbidität	
Rezidive ^a	bis zum Auftreten eines Rezidivs, maximal bis 5 Jahre nach Therapieende der letzten Patientin / des letzten Patienten ^b
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	bis zu 2 Jahre nach letzter Dosis der Studienmedikation
gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-E) ^c	bis zu 128 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	100 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
<p>a. dargestellt über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben, umfasst die Ereignisse Lokalrezidiv, regionäres Rezidiv, Fernmetastasen sowie Tod ohne Rezidiv</p> <p>b. Regelmäßige Bildgebung zur Erfassung von Rezidiven erfolgte nur bis 5 Jahre nach erster Dosis.</p> <p>c. Die Ösophaguskarzinom-spezifische Subskala (ECS) wird bis zu 2 Jahre nach letzter Dosis der Studienmedikation erhoben. Diese ist allein nicht geeignet, die gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden (siehe Abschnitt I 4.1).</p> <p>ECS: Ösophaguskarzinom-spezifische Subskala; FACT-E: Functional Assessment of Cancer Therapy – Esophageal; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala</p>	

Die Beobachtung des Gesundheitszustands erfolgte zwar nicht über den gesamten Studienzeitraum, aber über einen relevanten Zeitraum von bis zu 2 Jahre nach Abschluss der Behandlung.

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich bis zu 128 Tage bzw. 100 Tage) erhoben wurden.

Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Nivolumab N ^a = 532	Placebo N ^a = 262
CA209-577		
Alter [Jahre], MW (SD)	61 (9)	60 (10)
Geschlecht [w / m], %	16 / 84	15 / 85
Abstammung, n (%)		
kaukasisch	432 (81)	216 (82)
schwarz	7 (1)	2 (1)
asiatisch	83 (16)	34 (13)
andere	10 (2)	10 (4)
Raucherstatus, n (%)		
aktuell / früher ^b	378 (71)	183 (70)
nie	148 (28)	76 (29)
unbekannt	6 (1)	3 (1)
ECOG-PS, n (%)		
0	308 (58)	156 (60)
1	224 (42)	106 (41)
Krankheitsstadium (UICC) ^c bei Erstdiagnose, n (%)		
II	179 (34)	99 (38)
III	351 (66)	163 (62)
unbekannt	2 (< 1)	0 (0)
Lokalisation der Erkrankung bei Studieneintritt, n (%)		
Ösophaguskarzinom	311 (59)	151 (58)
unteres Drittel	202 (38)	96 (37)
mittleres Drittel	82 (15)	46 (18)
oberstes Drittel	27 (5)	9 (3)
Karzinom des gastroösophagealen Übergangs ^d	221 (42)	111 (42)
Typ I	91 (17)	49 (19)
Typ II	99 (19)	46 (18)
Typ III	26 (5)	14 (5)
unbekannt	5 (1)	2 (1)
Histologie, n (%)		
Adenokarzinom	376 (71)	187 (71)
Plattenepithelkarzinom	155 (29)	75 (29)
andere	1 (< 1)	0 (0)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Nivolumab N ^a = 532	Placebo N ^a = 262
pathologischer Tumorstatus bei Studieneintritt, n (%)		
ypT0	31 (6)	16 (6)
ypT1/ypT2	202 (38)	106 (41)
ypT3/ypT4	296 (56)	140 (54)
unbekannt	3 (1)	0 (0)
pathologischer Tumorstatus bei Studieneintritt, n (%)		
ypN0	227 (43)	109 (42)
≥ ypN1	305 (57)	152 (58)
unbekannt	0 (0)	1 (< 1)
PD-L1-Tumor-Expressionsstatus zu Studienbeginn, n (%)		
≥ 1 %	89 (17)	40 (15)
< 1 %	374 (70)	196 (75)
unbestimmt/nicht auswertbar	69 (13)	26 (10)
HER2-Tumor-Expressionsstatus zu Studienbeginn, n (%)		
positiv	41 (8)	22 (8)
negativ	131 (25)	76 (29)
unbekannt	2 (< 1)	0 (0)
nicht berichtet	358 (67)	164 (63)
Therapieabbruch ^e , n (%)	272 (51)	144 (55)
Studienabbruch ^f , n (%)	527 (99)	258 (99)
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. einschließlich E-Zigaretten</p> <p>c. entspricht den Kriterien der AJCC-Klassifikation [4], die für den Studieneinschluss verwendet</p> <p>d. Nach Siewert-Stein [17]</p> <p>e. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Wiederauftreten der Erkrankung (29 % vs. 44 %), Toxizität (11 % vs. 3 %), Patientenwunsch (6 % vs. 2 %). Darin enthalten sind 0 % vs. < 1 % Patientinnen und Patienten, die die Therapie nie begonnen haben. Darüber hinaus haben 49 % vs. 45 % der Patientinnen und Patienten die Therapie wie geplant beendet. Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die während der Behandlung mit der Studienmedikation verstorben sind (Interventionsarm: < 1 % vs. Kontrollarm: < 1 %).</p> <p>f. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): keine Angabe (39 % vs. 35 %), Widerruf der Einverständniserklärung (6 % vs. 4 %), Lost-to-Follow-up (2 % vs. 2 %). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm: 52 % vs. Kontrollarm: 59 %).</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UICC: Union Internationale Contre le Cancer; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika zwischen den beiden Behandlungsarmen der Studie CA209-577 sind ausgeglichen. Die deutliche Mehrheit der Patientinnen und Patienten waren Männer und kaukasischer Abstammung. Im Mittel waren die Patientinnen und Patienten etwa 60 Jahre alt. Einen ECOG-PS von 0 wiesen ca. 59 % der Patientinnen und Patienten auf. Mit ca. 65 % befand sich der größere Anteil der Patientinnen und Patienten bei Erstdiagnose im Krankheitsstadium III. Der Großteil der Patientinnen und Patienten hatte ein Adenokarzinom (71 %) und ein Plattenepithelkarzinom hatten 29 %. Das Karzinom war bei ca. 58 % der Patientinnen und Patienten im Bereich des Ösophagus und bei ca. 42 % im gastroösophagealen Übergang lokalisiert. Etwas über 50 % der Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen brachen die Therapie ab. Die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch waren in beiden Behandlungsarmen das Wiederauftreten der Erkrankung (Interventionsarm: 29 % vs. Kontrollarm: 44 %) gefolgt von Toxizität (11 % vs. 3 %) und Patientenwunsch (6 % vs. 2 %).

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie	Nivolumab	Placebo
Dauer Studienphase	N = 532	N = 262
Endpunktkategorie / Endpunkt		
CA209-577		
Behandlungsdauer ^a [Monate]		
Median [Min; Max]	10,83 [< 0,1; 14,2]	8,99 [< 0,1; 15,0]
Mittelwert (SD)	7,66 (k. A.)	7,71 (k. A.)
Beobachtungsdauer ^b [Monate]		
Gesamtüberleben, Rezidive		
Median [Min; Max]	78,29 [60,1; 98,8]	78,39 [61,7; 96,7]
Mittelwert (SD)		k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität		k. A.
Nebenwirkungen		k. A.
a. bezogen auf Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Nivolumabarm N = 532; Placeboarm N = 260)		
b. Zeit zwischen Randomisierung und dem finalen Datenschnitt (07.11.2024)		
k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Die mediane Behandlungsdauer war im Interventionsarm der Studie CA209-577 mit ca. 11 Monaten nur wenig länger als im Kontrollarm mit etwa 9 Monaten. Die medianen Beobachtungsdauern für die Endpunkte Gesamtüberleben und Rezidive waren zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (ca. 78 Monate). Der pU macht in Modul 4 P seines Dossiers

erneut keine Angaben zur Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesundheitszustand (Morbidität) sowie für Endpunkte der Kategorien gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (siehe auch [18]).

Tabelle 11 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ($\geq 1\%$ der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%) ^a	
	Intervention N = 532	Vergleich N = 262
CA209-577		
Patientinnen und Patienten mit Rezidiv	285 (53,6) ^b	169 (64,5) ^b
Folgetherapien insgesamt ^c	245 (86,0)	156 (92,3)
Strahlentherapie	83 (29,1)	68 (40,2)
chirurgischer Eingriff	61 (21,4)	37 (21,9)
systemische Therapie	199 (69,8)	132 (78,1)
Immuntherapie	29 (10,2)	39 (23,1)
Anti-PD-1	27 (9,5)	36 (21,3)
Nivolumab	20 (7,0)	20 (11,8)
Pembrolizumab	9 (3,2)	16 (9,5)
Anti-PDL-1	1 (0,4)	3 (1,8)
Avelumab	0 (0)	3 (1,8)
zielgerichtete Therapie	30 (10,5)	23 (13,6)
Ramucirumab	30 (10,5)	22 (13,0)
Trastuzumab	21 (7,4)	16 (9,5)
Chemotherapie	197 (69,1)	127 (75,1)
Capecitabin	38 (13,3)	29 (17,2)
Carboplatin	14 (4,9)	13 (7,7)
Cisplatin	37 (13,0)	20 (11,8)
Docetaxel	16 (5,6)	10 (5,9)
Fluorouracil	120 (42,1)	79 (46,7)
Fluorouracil/Leucovorin/Oxaliplatin	16 (5,6)	9 (5,3)
Gimeracil/Oteracil/Tegafur	8 (2,8)	3 (1,8)
experimentelle antineoplastische Wirkstoffe	8 (2,8)	8 (4,7)
Irinotecan	36 (12,6)	26 (15,4)
Oxaliplatin	113 (39,6)	73 (43,2)
Paclitaxel	59 (20,7)	45 (26,6)

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien (≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%) ^a	
	Intervention N = 532	Vergleich N = 262
nicht zugeordnet	79 (27,7)	56 (33,1)
Folinsäure	0 (0)	3 (1,8)
Folsäure	9 (3,2)	5 (3,0)
Leucovorin	52 (18,2)	34 (20,1)

a. eigene Berechnung; bezogen auf Patientinnen und Patienten mit Rezidiv (Lokalrezidiv, regionäres Rezidiv und Fernmetastasen).
b. Diskrepanz zwischen Angaben im Modul 4 und 5 des Dossiers. Die dargestellten Daten stammen aus Modul 4. Angaben im Studienbericht: Patientinnen und Patienten mit Rezidiv 282 (53,0 %) vs. 168 (64,1 %)
c. Die Patientin / der Patient kann mehr als eine Art von Folgetherapie erhalten haben.
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-1: Programmed Cell Death 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Folgetherapien waren für Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen nach Wiederauftreten der Erkrankung ohne Einschränkungen erlaubt. Im Interventionsarm der Studie CA209-577 erhielten insgesamt 86 % der Patientinnen und Patienten, bei denen ein Rezidiv auftrat, eine Folgetherapie, im Kontrollarm waren es ca. 92 %. In beiden Studienarmen wurde am häufigsten eine systemische Therapie eingesetzt, wobei der Anteil im Kontrollarm mit ca. 78 % (bezogen auf Patientinnen und Patienten mit Rezidiv) höher war als im Interventionsarm (ca. 70 %). Der überwiegende Anteil dieser Patientinnen und Patienten erhielt eine Chemotherapie. Eine Immuntherapie wurde bei ca. 10 % der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv im Interventionsarm und bei ca. 23 % im Kontrollarm eingesetzt. Eine Therapie mit Trastuzumab erhielten in beiden Studienarmen jeweils weniger als 10 % der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv. Neben einer systemischen Therapie wurden auch lokale Verfahren wie eine Strahlentherapie und / oder ein chirurgischer Eingriff als Folgetherapie angewendet.

Bei den aufgetretenen Rezidiven handelte es sich vorwiegend um Fernmetastasen (Interventionsarm: 72 % vs. Kontrollarm: 75 %), wobei es keine Angaben zur Verteilung von Plattenepithel- und Adenokarzinomen gibt. Die Leitlinien empfehlen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinoms in Abhängigkeit des PD-L1-Status eine Chemotherapie, eine Chemotherapie in Kombination mit den Immuntherapien Pembrolizumab oder Nivolumab oder die kombinierte Gabe von Nivolumab und Ipilimumab [12,13]. Gemäß EMSO-Leitlinie kann darüber hinaus eine Chemotherapie in Kombination mit Tislelizumab eingesetzt werden [11]. Die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Adenokarzinoms erfolgt unter

Berücksichtigung des PD-L1- und des Humaner-epidermaler-Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-Status. Während für HER2-positive Adenokarzinome eine Chemotherapie in Kombination mit Trastuzumab empfohlen wird, sollen HER2-negative Adenokarzinome gemäß der Leitlinien in Abhängigkeit vom PD-L1-Status mit einer Chemotherapie oder einer Chemotherapie in Kombination mit Pembrolizumab oder Nivolumab behandelt werden [12,13]. Darüber hinaus können auch lokale Verfahren als Folgetherapie infrage kommen.

Die Leitlinienempfehlungen zum Einsatz von Immuntherapien sowie einer gegen HER2-gerichteten Therapie mit Trastuzumab beruhen dabei auf beschriebenen Vorteilen im Gesamtüberleben – jeweils im Vergleich zu einer Chemotherapie [13]. Für Nivolumab (in Kombination mit einer Chemotherapie oder Ipilimumab) hat der G-BA in verschiedenen Verfahren für die vorliegende Therapiesituation Hinweise auf einen beträchtlichen Zusatznutzen beschlossen [19-21].

Der Umfang der eingesetzten Folgetherapien sowie der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Chemotherapie in der Studie CA209-577 erscheint angemessen. Auch der überwiegende Einsatz von Platinverbindungen und Fluorouracil spiegelt die Leitlinienempfehlungen wider. Im Dossier sind keine Informationen zu den Biomarkern PD-L1- oder HER2-Status zum Zeitpunkt der Folgetherapie verfügbar. Diese Angaben wären jedoch erforderlich, um den Anteil der Patientinnen und Patienten, für die eine Immuntherapie oder eine zielgerichtete Therapie mit Trastuzumab entsprechend der Leitlinienempfehlungen infrage gekommen wäre, abschätzen zu können. Näherungsweise werden daher der PD-L1- sowie HER2-Tumor-Expressionsstatus zu Studienbeginn betrachtet.

Vom Einsatz einer Immuntherapie als Folgetherapie würden bei einem positiven PD-L1-Status insbesondere Patientinnen und Patienten im Kontrollarm profitieren, da diese bisher noch keine Immuntherapie erhalten hatten. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses wiesen 15 % der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm einen PD-L1-Status ≥ 1 % auf. Basierend auf den vorliegenden Informationen ist nicht davon auszugehen, dass der Einsatz von Immuntherapien als Folgetherapie in der Studie in relevantem Umfang von den Leitlinienempfehlungen abweicht.

Gemäß S3-Leitlinie soll vor einer palliativen Systemtherapie eines Adenokarzinoms der HER2-bestimmt werden [13]. In der Studie CA209-577 lag der Anteil HER2-positiver Karzinome zu Studieneinschluss bei ca. 8 %. Bei den meisten Patientinnen und Patienten war der HER2-Status jedoch unbekannt oder wurde nicht berichtet (insgesamt 66 %). Es liegen keine Angaben dazu vor, ob eine weitere molekulare Diagnostik nach einem Rezidiv durchgeführt wurde. Somit ist unklar, ob alle Patientinnen und Patienten, die von einer gegen HER2-gerichteten Therapie hätten profitieren können, diese auch erhielten.

Trotz der beschriebenen Unsicherheiten stehen die in der Studie CA209-577 eingesetzten Folgetherapien weitestgehend im Einklang mit den Empfehlungen der Leitlinien.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
CA209-577	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie CA209-577 als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU sind die Ergebnisse der Studie CA209-577 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Er begründet diese Einschätzung mit der guten Vergleichbarkeit hinsichtlich demografischer und krankheitsspezifischer Merkmale mit der Zielpopulation in Deutschland.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Rezidive
 - Gesundheitszustand erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen anhand des Gesamtscores des Functional Assessment of Cancer Therapy – Esophageal (FACT-E)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs, operationalisiert als Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events (CTCAE)-Grad ≥ 3
 - Abbruch wegen UEs
 - immunvermittelte UEs (SUEs und schwere UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie	Endpunkte											
	Gesamtüberleben	Rezidive ^a	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-E)	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte SUEs ^c	Immunvermittelte schwere UEs ^{b, c}	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (PT, UEs)	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs ^b)	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs ^b)
CA209-577	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a. dargestellt über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben, umfasst die Ereignisse Lokalrezidiv, regionäres Rezidiv, Fernmetastasen sowie Tod ohne Rezidiv</p> <p>b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>c. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung der pU spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt spezifische unerwünschte Ereignisse („select UE“).</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-E: Functional Assessment of Cancer Therapy – Esophageal; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>												

Anmerkungen zum Endpunkt Rezidive

Der Endpunkt Rezidive ist ein kombinierter Endpunkt und umfasst die Komponenten Lokalrezidiv, regionäres Rezidiv, Fernmetastasen und Tod (ohne Rezidiv). Für den Endpunkt Rezidive werden die Ergebnisse der Operationalisierungen Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv (im Folgenden als Rezidivrate bezeichnet) und krankheitsfreies Überleben dargestellt.

Die Diagnose eines Rezidivs erfolgte gemäß Studienprotokoll basierend auf zytologischen / pathologischen Befunden und / oder bildgebenden Verfahren und beruhte auf der Einschätzung der Prüferin bzw. des Prüfers. Eine verblindete, unabhängige zentrale Überprüfung (BICR, Blinded Independent Central Review) konnte zwar mit Amendment 05 des Studienprotokolls (24.08.2016) nach Ermessen des Sponsors durchgeführt werden, das Dossier des pU enthält jedoch ausschließlich Auswertungen gemäß Prüferin / Prüfer. Die Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) empfiehlt explizit die Beurteilung mittels BICR insbesondere für onkologische Studien, deren Behandlungsarme unterschiedliche Toxizitätsprofile aufweisen, und kritisiert im European Public Assessment Reports zu Nivolumab das Fehlen eines BICRs [22,23].

Es ist anzumerken, dass in der Studie CA209-577 es trotz der Verblindung für die Prüffärztin/den Prüfarzt aufgrund des Toxizitätsprofils von Nivolumab für einen Teil der Patientinnen und Patienten hätte erkennbar sein können, welcher Behandlungsgruppe er oder sie zugeordnet war und dies die Erhebung des Endpunkts Rezidive hätte beeinflussen können. Insgesamt wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass dies bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten der Fall war.

Anmerkungen zu den Endpunkten Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-E)

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie während der Behandlungsphase bis einschließlich der Folgevisite 2 (maximal 128 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation) der FACT-E erhoben. Dieser umfasst den FACT-General (FACT-G) und die Ösophaguskarzinom-spezifische Subskala (ECS). Im anschließenden Überlebens-Follow-Up wurde nur noch der FACT-G7 (eine verkürzte Version des FACT-G) und die ECS, aber nicht mehr der vollständige FACT-E, erhoben. FACT-G7 und ECS sind jedoch nicht geeignet das komplexe Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abzubilden. Es werden daher für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ausschließlich die Daten zum FACT-E Gesamtscore betrachtet.

Der pU legt in Modul 4 P für die EQ-5D VAS und den FACT-E Responderanalysen über die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung vor. In Modul 4 P macht der pU zwar erneut keine Angaben zur endpunktspezifischen Beobachtungsdauer, aber auf Basis der vorliegenden Angaben zur Behandlungs- und Beobachtungszeit (Tabelle 10), zur geplanten Nachbeobachtung (Tabelle 8) sowie aufgrund der zwischen den Armen vergleichbaren Rücklaufquoten der Fragebogen wird davon ausgegangen, dass die medianen Beobachtungsdauern für die EQ-5D VAS und den FACT-E zwischen den Behandlungsarmen hinreichend vergleichbar sind. In Situationen mit vergleichbaren Beobachtungsdauern kann die dauerhafte Verschlechterung eine geeignete Operationalisierung darstellen. Es sind jedoch weitere methodische Aspekte zu berücksichtigen, die nachfolgend beschrieben werden.

Operationalisierung der dauerhaften Verschlechterung

Der pU operationalisiert die dauerhafte Verschlechterung als Verschlechterung um mindestens die Responseschwelle ausgehend vom Ausgangswert und ohne anschließende Verbesserung zurück auf einen Wert oberhalb der Responseschwelle oder ohne darauffolgende Erhebungen. Dementsprechend werden auch Patientinnen und Patienten, für die nach einer einmaligen Verschlechterung keine Daten mehr vorlagen, als „dauerhaft verschlechtert“ gewertet. Im vorherigen Nutzenbewertungsverfahren für das vorliegende Anwendungsgebiet [18] hatte der pU keine Angaben dazu vorgelegt, wie viele Patientinnen und Patienten mit einer erstmaligen Verschlechterung ohne weitere Daten als dauerhaft

verschlechtert gewertet wurden. Für die vorliegende Nutzenbewertung stellt der pU hingegen entsprechende Daten in Modul 4P dar.

Aus den Angaben zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) im Dossier des pU geht hervor, dass die Mehrheit (ca. 59 %) der Patientinnen und Patienten mit Ergebnis im Interventionsarm mit einer einmaligen Verschlechterung bei der letzten verfügbaren Erhebung ohne Folgerhebung (aufgrund von Tod oder anderen Gründen) in die Auswertung eingingen, im Kontrollarm waren es 55,0 %. Während bei Patientinnen und Patienten, die im Anschluss an eine einmalige Verschlechterung verstorben sind, von einer Bestätigung der Verschlechterung ausgegangen werden kann, ist dies bei einer fehlenden Folgerhebung aus anderen Gründen als dem Ereignis Tod unklar. Letzteres betrifft in beiden Studienarmen einen vergleichbaren Anteil an Patientinnen und Patienten der Patientinnen und Patienten mit Ereignis (Interventionsarm: 35 % vs. Kontrollarm: 28 %).

Auch in die Auswertungen zum FACT-E gingen in beiden Studienarmen mehrheitlich Patientinnen und Patienten mit Ereignis ein, für die nach einer einmaligen Verschlechterung keine Daten mehr vorlagen (Interventionsarm: 63 % vs. Kontrollarm: 70 %). Während im Interventionsarm die Anteile fehlender Daten aufgrund von Tod und anderen Gründen vergleichbar sind, überwiegt im Kontrollarm der Anteil der verstorbenen Patientinnen und Patienten mit 60,0 % deutlich. Folglich ist der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einmaliger Verschlechterung bei der letzten verfügbaren Erhebung ohne Folgerhebung aus anderen Gründen als dem Ereignis Tod im Interventionsarm höher als im Kontrollarm (30 % vs. 13 %).

Insgesamt werden in den vorgelegten Auswertungen zum EQ-5D VAS und FACT-E in relevantem Umfang Patientinnen und Patienten mit einmaliger Verschlechterung berücksichtigt. Daher ist es nicht sachgerecht in dieser Situation von einer dauerhaften Verschlechterung zu sprechen. Vielmehr bildet die vom pU gewählte Operationalisierung eine Kombination aus einmaliger Verschlechterung und bestätigter Verschlechterung ab. Aufgrund der verkürzten Beobachtungsdauer beider Endpunkte im Vergleich zur Gesamtbeobachtungsdauer lassen sich zudem nur Aussagen über den verkürzten Beobachtungszeitraum treffen.

Responsekriterien

Die Responderanalysen waren für die Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-E) im Studienprotokoll nicht präspezifiziert. Als Responsekriterium verwendet der pU eine Verschlechterung um mindestens 15 % der jeweiligen Skalenspannweite des Instruments. Dies entspricht den in den Allgemeinen Methoden des Instituts [24] beschriebenen Kriterien für Responsekriterien, die hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbilden.

Zusammenfassung

Trotz der zuvor beschriebenen Einschränkungen werden die vom pU vorgelegten Responderanalysen für die Endpunkte EQ-5D VAS und FACT-E zur Abbildung der über den verkürzten Beobachtungszeitraum aufgetretenen Verschlechterung zur Nutzenbewertung herangezogen.

Anmerkungen zu den Endpunkten zu den Nebenwirkungen

Analysearten

Der pU legt für alle Endpunkte zu den Nebenwirkungen erneut lediglich Ereigniszeitanalysen vor. Die Betrachtung von Ereigniszeitanalysen ist insbesondere bei Gruppenvergleichen mit unterschiedlichen mittleren Beobachtungsdauern relevant [24]. In der vorliegenden Situation wird aufgrund der vergleichbaren Behandlungsdauern (siehe Tabelle 10) allerdings davon ausgegangen, dass die Beobachtungsdauern (siehe Tabelle 8) zwischen den Studienarmen ebenfalls vergleichbar sind. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen ist primär relevant, bei wie vielen Patientinnen und Patienten ein Ereignis aufgetreten ist. Zudem können sich bei der Betrachtung der Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses Effekte auch allein aufgrund eines früheren oder späteren Auftretens des Ereignisses und nicht auf Basis der Anteile ergeben. Aus diesem Grund wird in der vorliegenden Bewertung wie in der Erstbewertung das relative Risiko (RR) herangezogen.

Immunvermittelte UEs, immunvermittelte schwere UEs und immunvermittelte SUEs

Der pU legt in Anhang 4 G des Dossiers ergänzend Analysen zu im statistischen Analyseplan prädefinierten UEs von besonderem Interesse (immunvermittelte UEs, spezifische UEs [„select UEs“] und weitere UEs von besonderem Interesse) vor. Darüber hinaus liegen für diese Endpunkte Auswertungen zu schweren Ereignissen (operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3) und schwerwiegenden Ereignissen vor. Im Dossier gibt der pU an, dass es sich bei den von ihm als immunvermittelte UEs bezeichneten UEs von besonderem Interesse, mit Ausnahme der endokrinen immunvermittelten UEs, um Ereignisse handelt, die eine immunmodulatorische Therapie erforderten. Diese Operationalisierung ist nicht geeignet die immunvermittelten UEs vollumfänglich abzubilden. Bei dem vom pU als „select UEs“ bezeichneten Endpunkt der UEs von besonderem Interesse handelt es sich hingegen um eine Auswahl bevorzugter Begriffe (PTs), die zu den typischen immunvermittelten UEs gehören, und bei denen die Behandlung der UEs mit einer Immunsuppression (z. B. mit Kortikosteroiden) erforderlich sein konnte, aber nicht musste. Zusätzlich legt er die Liste mit PTs vor, die als Ereignisse in die Auswertung der „select UEs“ eingegangen sind.

Neben der Operationalisierung mittels select UEs umfasst auch der vom pU als UE von besonderem Interesse bezeichnete Endpunkt potenziell weitere immunvermittelte PTs (z. B. insbesondere Myokarditis, Uveitis, Rhabdomyolyse und Pankreatitis). Daher wäre es sinnvoll, in den Analysen zu immunvermittelten UEs sowohl die PTs der vom pU als select UEs

bezeichneten PT-Sammlung als auch diejenigen der UE von besonderem Interesse zu berücksichtigen. In der vorliegenden Datensituation sind für diese jedoch insgesamt nur wenige Ereignisse aufgetreten. Das Vorgehen des pU bleibt für die vorliegende Nutzenbewertung daher ohne Konsequenz. Insgesamt wird die Operationalisierung der spezifische UEs „select UEs“ des pU als hinreichende Annäherung für die immunvermittelten UEs angesehen und für die Nutzenbewertung herangezogen. Es werden dabei sowohl die schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) als auch SUEs betrachtet.

14.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie	Studienebene	Endpunkte												
		Gesamtüberleben	Rezidive ^a	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-E)	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte SUEs ^c	Immunvermittelte schwere UEs ^{b, c}	Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-gewebes (SOC, UEs)	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs ^b)	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs ^b)	
CA209-577	N	N	N	H ^d	H ^d	H ^d	H ^d	N ^e	H ^d	H ^d	H ^d	H ^d	H ^d	
<p>a. dargestellt über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben, umfasst die Ereignisse Lokalrezidiv, regionäres Rezidiv, Fernmetastasen sowie Tod ohne Rezidiv</p> <p>b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>c. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung der pU spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt spezifische unerwünschte Ereignisse („select UE“).</p> <p>d. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen</p> <p>e. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UEs von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe folgenden Fließtext).</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-E: Functional Assessment of Cancer Therapy – Esophageal; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>														

Für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtüberleben und Rezidive wird das Verzerrungspotenzial jeweils als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-E) sowie alle Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen, außer Abbruch wegen

UEs, wird trotz vergleichbarer Beobachtungsdauern als hoch eingeschätzt. Dies ist begründet durch unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen, da der Abbruch der Beobachtung für diese Endpunkte an das Ende der Behandlung mit der Studienmedikation gekoppelt ist. Die Beobachtungszeit wird somit durch den Therapieabbruch gesteuert, welcher maßgeblich durch die Krankheitsprogression bedingt ist.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 und Tabelle 16 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Nivolumab mit Placebo bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Karzinomen des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter CRT zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die vorliegenden Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen sind in I Anhang B dargestellt. Tabellen zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs sind in I Anhang C dargestellt. Eine Auflistung der aufgetretenen Kategorien immunvermittelter UEs, schwerer immunvermittelter UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und immunvermittelter SUEs ist zur Information ergänzend in I Anhang D dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität und Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Nivolumab		Placebo		Nivolumab vs. Placebo
	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 (%)	
CA209-577					
Mortalität					
Gesamtüberleben	532	51,71 [41,03; 61,63] 299 (56,2)	262	35,25 [30,72; 48,76] 162 (61,8)	0,85 [0,70; 1,03]; 0,106 ^a
Morbidität					
Rezidive					
Rezidivrate	532	– 334 (62,8) ^b	262	– 185 (70,6) ^b	RR: 0,89 [0,81; 0,98] ^c ; 0,030 ^d
Lokalrezidiv	532	– 39 (7,3)	262	– 15 (5,7)	–
regionäres Rezidiv	532	– 41 (7,7) ^b	262	– 27 (10,3)	–
Fernmetastasen	532	– 205 (38,5) ^b	262	– 127 (48,5) ^b	–
Tod ohne Rezidiv	532	– 49 (9,2) ^b	262	– 16 (6,1) ^b	–
krankheitsfreies Überleben	532	21,26 [16,62; 29,50] 334 (62,8) ^b	262	10,81 [8,31; 14,32] 185 (70,6) ^b	0,76 [0,63; 0,91]; 0,003 ^a
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur Verschlechterung ^{e, f})	497	n. e. [50,92; n. b.] 106 (21,3)	247	n. e. 40 (16,2)	1,30 [0,90; 1,88]; 0,160 ^a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
FACT-E (Zeit bis zur Verschlechterung ^{g, f})	484	n. e. 40 (8,3)	248	n. e. 20 (8,1)	1,02 [0,60; 1,75] ^a ; 0,956 ^h
körperliches Wohlbefinden	495	n. e. 80 (16,2)	250	n. e. 38 (15,2)	1,14 [0,77; 1,68] ^a
soziales / familiäres Wohlbefinden	495	18,00 [16,85; n. b.] 65 (13,1)	250	n. e. [15,90; n. b.] 31 (12,4)	1,03 [0,67; 1,60] ^a
emotionales Wohlbefinden	492	n. e. [16,16; n. b.] 85 (17,3)	249	n. e. 37 (14,9)	1,20 [0,81; 1,77] ^a
funktionales Wohlbefinden	493	16,46 [16,16; n. b.] 87 (17,6)	249	n. e. [16,13; n. b.] 35 (14,1)	1,22 [0,82; 1,82] ^a
Ösophaguskarzinom-spezifische Subskala	494	n. e. 59 (11,9)	249	n. e. [57,10; n. b.] 32 (12,9)	1,01 [0,65; 1,57] ^a

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität und Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Nivolumab		Placebo		Nivolumab vs. Placebo
	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 (%)	
Endpunktkategorie					HR [95 %-KI]; p-Wert
Endpunkt					
a.	HR und KI aus stratifiziertem Cox-Modell, p-Wert aus Log-Rank-Test, stratifiziert nach PD-L1-Status ($\geq 1\%$, $< 1\%$ oder unbestimmt/nicht auswertbar), Pathologischer Lymphknoten-Status (positiv \geq ypN1], negativ [ypN0]) und Histologie (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom) gemäß IRT				
b.	Diskrepanz zwischen Angaben im Dossier des pU. Auf die Effektschätzung zum krankheitsfreien Überleben haben die Abweichungen keine Auswirkung. Angaben im Studienbericht: Rezidivrate 329 (61,8 %) vs. 183 (69,8 %), regionale Rezidivrate 39 vs. 27, Fernmetastasen 204 v. 126, Tod ohne Rezidiv 47 vs. 15				
c.	basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel Methode stratifiziert nach PD-L1-Status ($\geq 1\%$, $< 1\%$ oder unbestimmt/nicht auswertbar), Pathologischer Lymphknoten-Status (positiv \geq ypN1], negativ [ypN0]) und Histologie (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom) gemäß IRT				
d.	eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [25])				
e.	Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100;				
f.	die Operationalisierung bildet eine Kombination aus einmaliger Verschlechterung und bestätigter Verschlechterung ab (siehe Abschnitt I 4.1)				
g.	Eine Abnahme des Scores um $\geq 26,4$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 176).				
h.	p-Wert aus Cox-Modell, stratifiziert nach PD-L1-Status ($\geq 1\%$, $< 1\%$ oder unbestimmt/nicht auswertbar), Pathologischer Lymphknoten-Status (positiv (\geq ypN1), negativ (ypN0)) und Histologie (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom) mit dem Baseline-Wert als Kovariate				
FACT-E: Functional Assessment of Cancer Therapy – Esophageal; IRT: Interactive Response Technology; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed-Cell-Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; VAS: visuelle Analogskala; ypN: pathologischer Lymphknoten-Status nach neoadjuvanter Therapie					

Tabelle 16: Ergebnisse (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab		Placebo		Nivolumab vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
CA209-577					
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt) ^b	532	515 (96,8)	260	241 (92,7)	–
SUEs ^b	532	175 (32,9)	260	82 (31,5)	1,04 [0,84; 1,30]; 0,736
schwere UEs ^{b, c}	532	220 (41,4)	260	95 (36,5)	1,13 [0,94; 1,37]; 0,196
Abbruch wegen UEs ^b	532	74 (13,9)	260	16 (6,2)	2,26 [1,34; 3,81]; 0,001
immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt)	532	379 (71,2)	260	144 (55,4)	–
immunvermittelte SUEs	532	36 (6,8)	260	8 (3,1)	2,20 [1,04; 4,66] ^d ; 0,034
immunvermittelte schwere UEs ^c	532	48 (9,0)	260	14 (5,4)	1,68 [0,94; 2,98] ^d ; 0,090
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	532	209 (39,3)	260	62 (23,8)	1,65 [1,29; 2,10] ^d ; <0,001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs ^c)	532	45 (8,5)	260	10 (3,8)	2,20 [1,13; 4,30] ^d ; 0,017
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs ^c)	532	20 (3,8)	260	2 (0,8)	4,89 [1,15; 20,75] ^d ; 0,017
a. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test CSZ-Methode nach [Zitat]) b. ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung (mehrere PT der SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen [einschließlich Zysten und Polypen]“ gemäß Liste des pU). c. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 d. eigene Berechnung von RR und KI (asymptotisch) CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für die Endpunkte Gesamtüberleben und Rezidive maximal Hinweise auf und für alle anderen Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials bzw. für den Endpunkt Abbruch wegen UEs aufgrund einer eingeschränkten Ergebnissicherheit maximal Anhaltspunkte für, beispielsweise einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Rezidive

Für den Endpunkt Rezidive (operationalisiert über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben) zeigt sich für beide Operationalisierungen jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Gesundheitszustand, erhoben mittels EQ-5D VAS, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht vor (siehe Abschnitt I 4.4). Für Männer ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Für Frauen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels FACT-E, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und schwere UEs

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

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.

Spezifische UEs

Immunvermittelte SUEs

Für den Endpunkt immunvermittelte SUEs 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.

Immunvermittelte schwere UEs

Für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs)

Für die Endpunkte Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs) sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nivolumab im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Bewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- pathologischer Lymphknotenstatus (ypN0 [negativ] vs. ≥ ypN1 [positiv] vs. unbekannt)

Die ausgewählten Merkmale waren a priori definiert. Subgruppenanalysen waren in der Studie CA209-577 nur für das krankheitsfreie Überleben und Gesamtüberleben prädefiniert, sowie teilweise für Endpunkte zu den Nebenwirkungen.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Der pU betrachtet für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses, und nutzt als Effektmaß das Hazard Ratio (HR). Auch die vom pU durchgeführten Subgruppenanalysen für diese Endpunktkategorie basieren auf dem HR. In der vorliegenden Bewertung werden jedoch, im Gegensatz zum Vorgehen des pU für die Nebenwirkungsendpunkte Analysen zur Anzahl von Patientinnen und Patienten mit Ereignis

mit dem Effektmaß RR, zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Auswertungen auf Basis des RR sind daher auch für die Subgruppenanalysen vorzuziehen. Daher wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung geprüft, ob unter Anwendung des HR eine zum Niveau von 0,2 signifikante Effektmodifikation vorliegt. Sofern dies der Fall war, wurde ein Interaktionstest mittels Q-Test, auf Basis des RR, durchgeführt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 17 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Subgruppenergebnissen sind in I Anhang B dargestellt.

Tabelle 17: Subgruppen (Morbidity, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie	Nivolumab		Placebo		Nivolumab vs. Placebo	
	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 (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
CA209-577						
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur Verschlechterung^b)						
Geschlecht						
männlich	418	n. e. [50,63; n. b.] 97 (23,2)	212	n. e. 29 (13,7)	1,77 [1,17; 2,68]	0,008
weiblich	79	n. e. [48,66; n. b.] 9 (11,4)	35	n. e. [27,01; n. b.] 11 (31,4)	0,31 [0,13; 0,75]	0,014
Gesamt					Interaktion ^c :	< 0,001
<p>a. Cox-Model adjustiert bezüglich Wert zu Studienbeginn</p> <p>b. Eine Abnahme des Scores EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>c. basierend auf Cox-Model adjustiert bezüglich Wert zu Studienbeginn, Subgruppe und Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe.</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala</p>						

Morbidity

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mittels EQ-5D VAS liegt eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht vor.

Für Männer zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nivolumab im Vergleich zu Placebo. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Für Frauen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab im Vergleich zu Placebo. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [24].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 18).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen

Für den nachfolgenden Endpunkt/die nachfolgenden Endpunkte zur Symptomatik geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

Rezidive

Der Endpunkt Rezidive wird als schwerwiegend / schwer angesehen. Zum einen kann ein Wiederauftreten der Krebserkrankung lebensbedrohend sein, bzw. zeigt ein Rezidiv, dass der Versuch der Heilung einer potenziell lebensbedrohenden Erkrankung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Zum anderen geht das Ereignis Tod ohne Rezidiv als Komponente in den Endpunkt Rezidive ein.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mittels EQ-5D VAS, liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Dieser Endpunkt wird daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Abbruch wegen UEs

Der Endpunkt Abbruch wegen UEs wird der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zugeordnet. Aus den Angaben des pU in Anhang 4 G geht hervor, dass bei über 50 % der UEs, die zum Abbruch der Therapie führten, ein Ereignis von CTCAE-Grad ≥ 3 vorlag.

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Subgruppe	Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	51,71 vs. 35,25 Monate HR: 0,85 [0,70; 1,03]; p = 0,106	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Rezidive Rezidivrate	62,8 % vs. 70,6 % RR: 0,89 [0,81; 0,98]; p = 0,030 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
krankheitsfreies Überleben	21,26 vs. 10,81 Monate HR: 0,76 [0,63; 0,91]; p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur Verschlechterung)		
Geschlecht männlich	n. e. vs. n. e. HR: 1,77 [1,17; 2,68]; HR: 0,56 [0,37; 0,85] ^c ; p = 0,008 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,80 \leq KI_o < 0,90$ geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
weiblich	n. e. vs. n. e. HR: 0,31 [0,13; 0,75]; p = 0,014 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
FACT-E (Zeit bis zur Verschlechterung)	n. e. vs. n. e. HR: 1,02 [0,60; 1,75]; p = 0,956	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Subgruppe	Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
SUE	32,9 % vs. 31,5 % RR: 1,04 [0,84; 1,30]; p = 0,736	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	41,1 % vs. 36,5 % RR: 1,13 [0,94; 1,37]; p = 0,196	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	13,9 % vs. 6,2 % RR: 2,26 [1,34; 3,81]; RR: 0,44 [0,26; 0,746] ^c ; p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
immunvermittelte SUEs	6,8 % vs. 3,1 % RR: 2,20 [1,04; 4,66]; RR: 0,45 [0,21; 0,96] ^c ; p = 0,034 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
immunvermittelte schwere UEs	9,0 % vs. 5,4 % RR: 1,68 [0,94; 2,98]; p = 0,090	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs)	39,3 % vs. 23,8 % RR: 1,65 [1,29; 2,10]; RR: 0,61 [0,48; 0,78] ^c ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs)	8,5 % vs. 3,8 % RR: 2,20 [1,13; 4,30]; RR: 0,45 [0,23; 0,88] ^c ; p = 0,017 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs)	3,8 % vs. 0,8 % RR: 4,89 [1,15; 20,75]; RR: 0,20 [0,05; 0,87] ^c ; p = 0,017 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Subgruppe	Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie und der Skala der Zielgröße mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>d. Liegt das KI für die SMD vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.</p> <p>FACT-E: Functional Assessment of Cancer Therapy – Esophageal; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 19 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
Morbidität schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ Rezidive: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	–
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
Morbidität nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ▫ Geschlecht (weiblich) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	Morbidität nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ▫ Geschlecht (männlich) Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß erheblich ▪ Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß beträchtlich ▪ immunvermittelte SUEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß gering
	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß beträchtlich
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

In der Gesamtschau zeigen sich positive und negative Effekte von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich für den Endpunkt Rezidive ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen, im Vergleich zum 2. Datenschnitt (04.01.2021) hat sich das Ausmaß jedoch verringert. Der Vorteil im Endpunkt zeigt sich jedoch nicht in Form eines statistisch signifikanten Vorteils im Endpunkt Gesamtüberleben.

Demgegenüber stehen für zahlreiche Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen Anhaltspunkte für einen höheren Schaden mit unterschiedlichem, teils erheblichem Ausmaß.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter CRT keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 20 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 20: Nivolumab– Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
adjuvante Behandlung der Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie ^b	beobachtendes Abwarten	Zusatznutzen nicht belegt ^c
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In die Studie CA209-577 wurden sowohl Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom als auch mit einem Plattenepithelkarzinom in den Stadien II und III (per AJCC 7. Edition [4]) nach neoadjuvanter Chemoradiotherapie mit R0-Resektion und pathologischer Resterkrankung eingeschlossen. Da nur Patientinnen und Patienten mit vollständiger Resektion eingeschlossen wurden, geht der G-BA davon aus, dass Patientinnen und Patienten mit \geq R1-Resektion nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind.</p> <p>c. In die Studie CA209-577 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS \geq 2 übertragen werden können.</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, vorbehandelte Patienten, adjuvante Therapie) [online]. 2022 [Zugriff: 18.08.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5280/2022-02-17_AM-RL-XII_Nivolumab_D-728_BAnz.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, vorbehandelte Patienten, adjuvante Therapie) – Änderung der Befristung der Geltungsdauer [online]. 2024 [Zugriff: 18.08.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6589/2024-05-02_AM-RL-XII_Nivolumab_D-728_BAnz.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
4. Rice TW, Blackstone EH, Rusch VW. 7th edition of the AJCC Cancer Staging Manual: esophagus and esophagogastric junction. Ann Surg Oncol 2010; 17(7): 1721-1724. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-1024-1>.
5. Bristol-Myers Squibb. A randomized, multicenter, double-blind, phase III study of adjuvant nivolumab or placebo in subjects with resected esophageal, or gastroesophageal junction cancer; study CheckMate 577; Closeout Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2025.
6. Bristol-Myers Squibb. An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab or Placebo in Participants With Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer (CheckMate 577) [online]. 2023 [Zugriff: 05.08.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02743494>.
7. Bristol-Myers Squibb International. A Randomized, Multicenter, Double Blind, Phase III Study of Adjuvant Nivolumab or Placebo in Subjects with Resected Esophageal, or Gastroesophageal Junction Cancer [online]. [Zugriff: 05.08.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005556-10.
8. Bristol Myers Squibb International. A Randomized, Multicenter, Double Blind, Phase III Study of Adjuvant Nivolumab or Placebo in Subjects with Resected Esophageal, or Gastroesophageal Junction Cancer [online]. 2024 [Zugriff: 05.08.2025]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509360-24-00>.

9. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med* 2021; 384(13): 1191-1203. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032125>.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, vorbehandelte Patienten, adjuvante Therapie) [online]. 2025 [Zugriff: 18.08.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/728/>.
11. Obermannová RL, Leong T. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the treatment of locally advanced oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinoma and metastatic squamous-cell carcinoma. *ESMO open* 2025; 10(2): 104134. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2025.104134>.
12. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Ösophaguskarzinom. Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen [online]. 2024. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom/@@guideline/html/index.html>.
13. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 4.0, AWMF-Registernummer: 021-023OL [online]. 2023. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oesophaguskarzinom/>.
14. Bristol-Myers Squibb. OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 05.2025 [Zugriff: 02.07.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
15. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Magenkarzinom Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs, Langversion 3.0, AWMF-Registernummer 032-009OL [online]. 2025. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/magenkarzinom/>.
16. Obermannová R, Alsina M, Cervantes A et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022; 33(10): 992-1004. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.003>.
17. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 1998; 85(11): 1457-1459. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.1998.00940.x>.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Karzinome des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-108_nivolumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, PD-L1-Expression $\geq 1\%$, Erstlinie, Kombination mit Ipilimumab) [online]. 2022 [Zugriff: 08.09.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5664/2022-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_D-823_BAnz.pdf.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, PD-L1-Expression $\geq 1\%$, Erstlinie, Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie) [online]. 2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5663/2022-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_D-822_BAnz.pdf.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus, CPS ≥ 5 , HER2-negativ, Erstlinie, Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie) [online]. 2022 [Zugriff: 22.08.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5436/2022-05-19_AM-RL-XII_Nivolumab_D-762_BAnz.pdf.
22. European Medicines Agency. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials [online]. 2022 [Zugriff: 22.08.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using-progression-free-survival-or-disease-free-survival-confirmatory-trials_en.pdf.
23. European Medicines Agency. Opdivo; Assessment report [online]. 2021 [Zugriff: 02.07.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0095-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
25. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Nivolumab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR esophago OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR oesophago OR gastroesophageal OR gastro-esophageal OR gastro-oesophageal OR gastric cancer) [Condition/disease] AND (nivolumab OR BMS-936558 OR MDX-1106 OR ONO-4538) [other terms] AND (Phase 2, Phase 3, Phase 4, not applicable) [Study Phase]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(nivolumab* OR BMS-936558 OR MDX-1106 OR ONO-4538 OR BMS936558 OR MDX1106 OR ONO4538) AND (esophag* OR oesophag* OR gastro* OR gastric*)

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

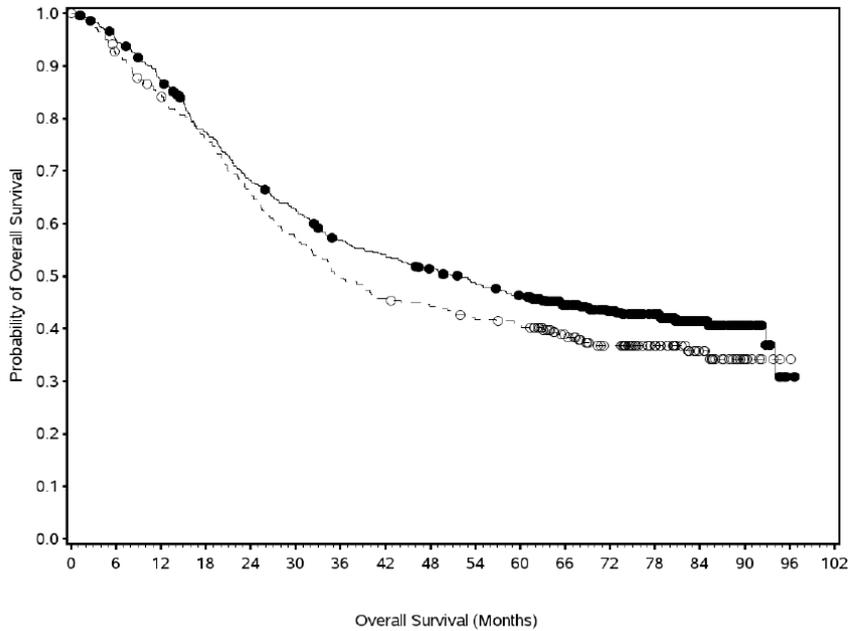
Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
Nivolumab [Contain all of these terms] AND (esophageal, esophagus, esophagogastric, esophago, oesophageal, oesophagus, oesophagogastric, oesophago, gastroesophageal, gastro-esophageal, gastro-oesophageal, gastric cancer) [Contain any of these terms]

I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

I Anhang B.1 Mortalität



Number of Subjects at Risk

Nivolumab

532 501 460 402 354 325 292 278 261 244 230 185 150 111 59 22 1 0

Placebo

262 239 217 195 168 146 127 117 112 105 101 80 64 46 26 8 1 0

—●— Nivolumab (events: 299/532), median and 95% CI: 51.71 (41.03, 61.63)

-○- Placebo (events: 162/262), median and 95% CI: 35.25 (30.72, 48.76)

Hazard Ratio (Nivolumab vs. Placebo) and 95% CI: 0.854 (0.704, 1.034), p-value: 0.1064

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie CA209-577

I Anhang B.2 Morbidität

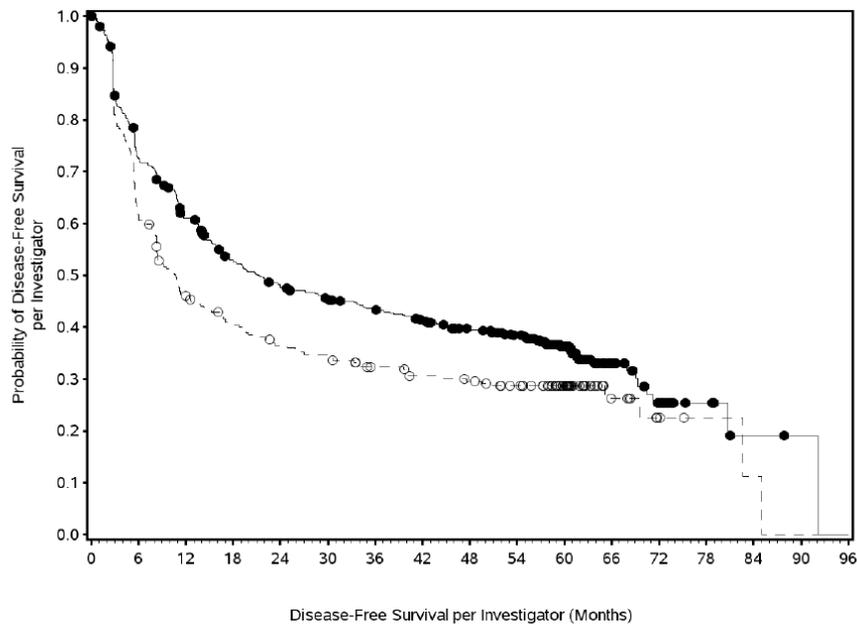


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rezidive – krankheitsfreies Überleben, Studie CA209-577

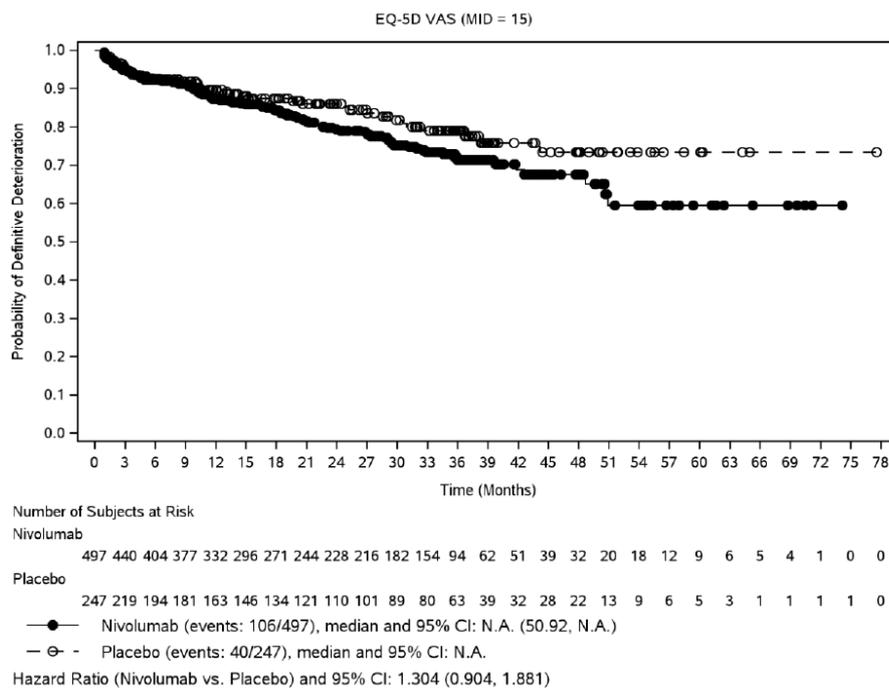


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 15 Punkte), Studie CA209-577

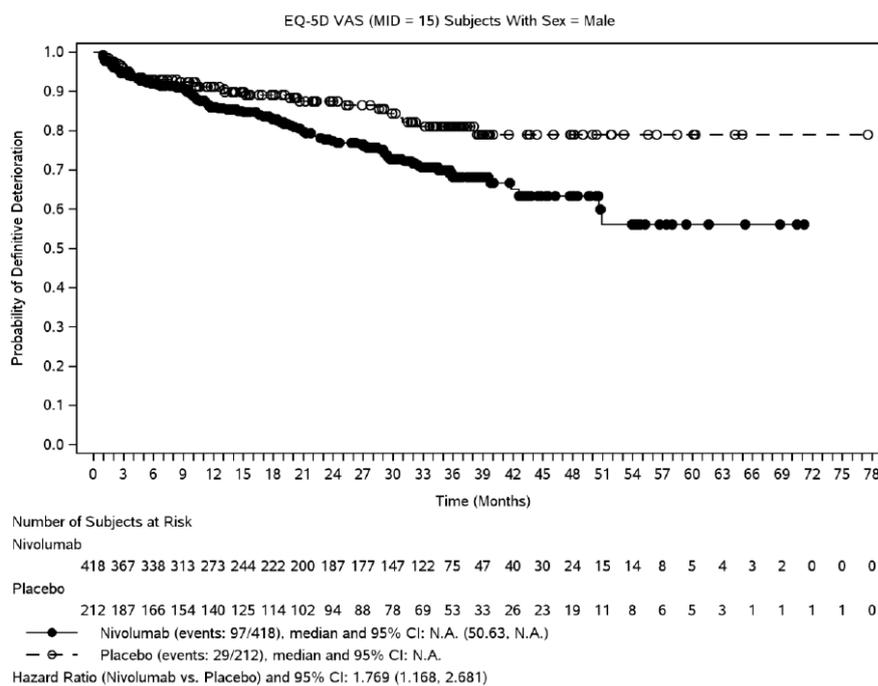


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 15 Punkte) bei Männern, Studie CA209-577

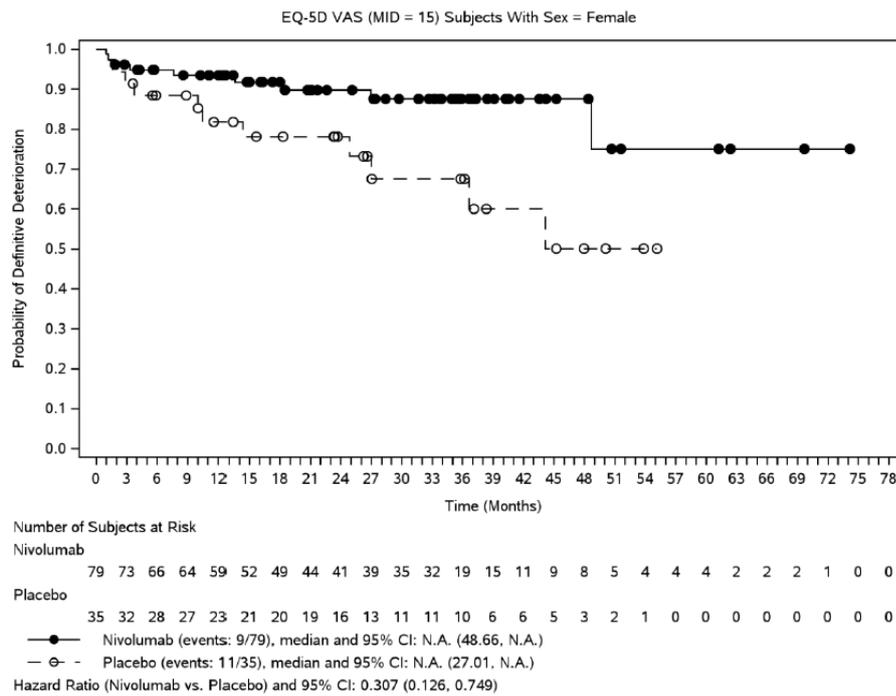


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 15 Punkte) bei Frauen, Studie CA209-577

I Anhang B.3 Gesundheitsbezogenen Lebensqualität

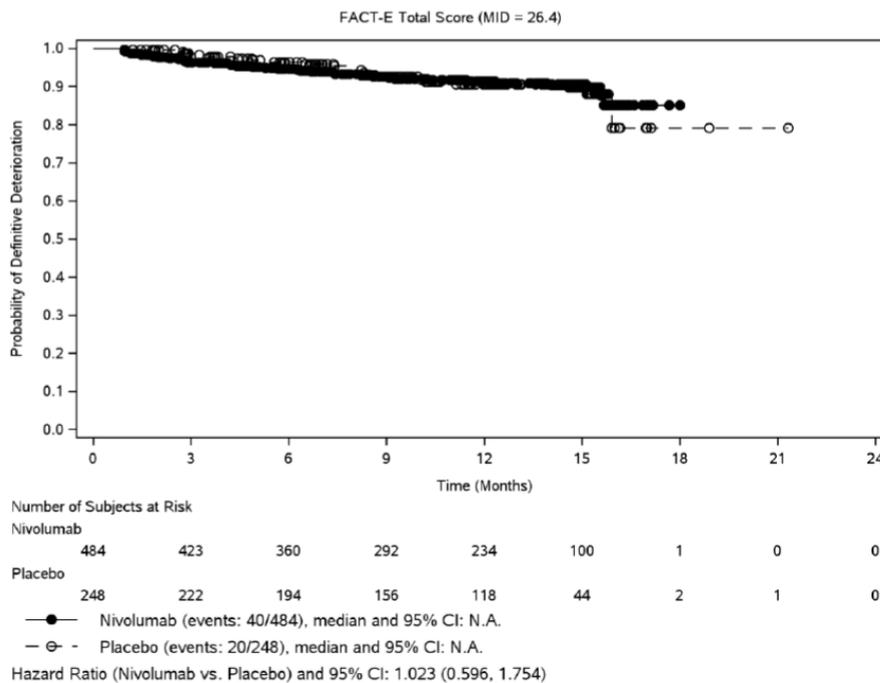


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt FACT-E (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 26,4$ Punkte), Studie CA209-577

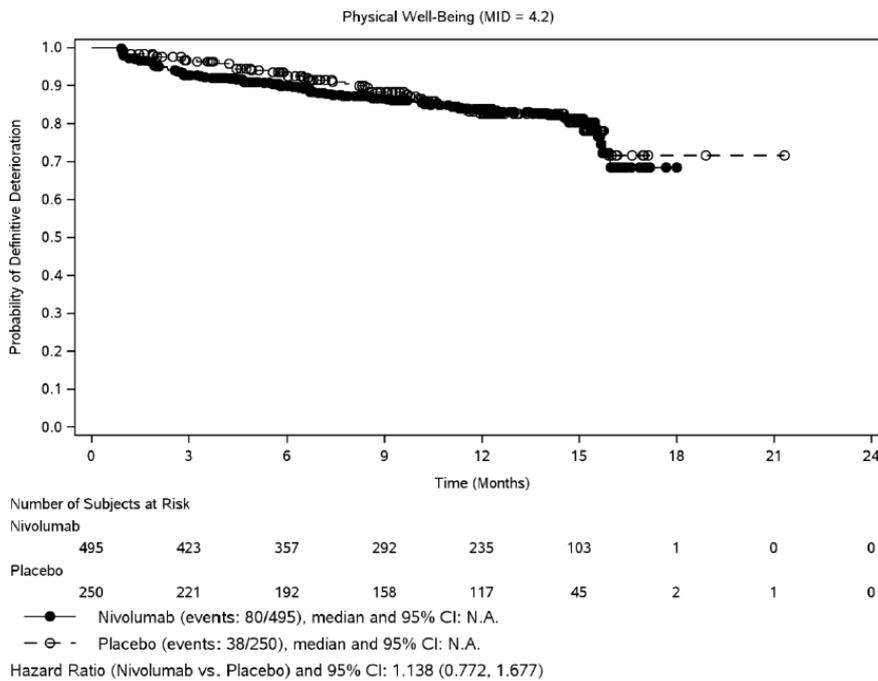


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt FACT-E (körperliches Wohlbefinden – Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 4,2$ Punkte), Studie CA209-577

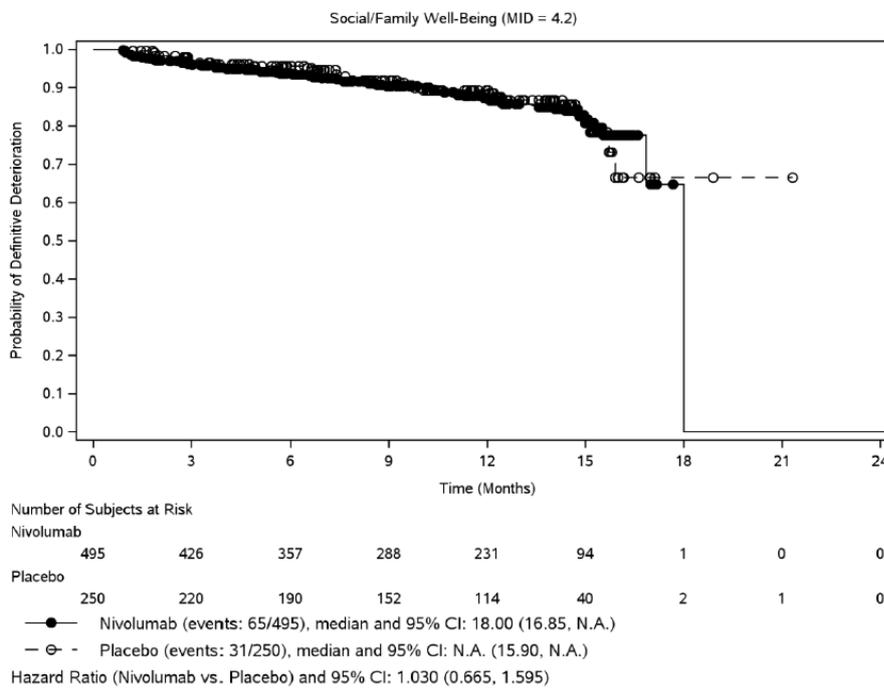


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt FACT-E (soziales / familiäres Wohlbefinden – Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 4,2$ Punkte), Studie CA209-577

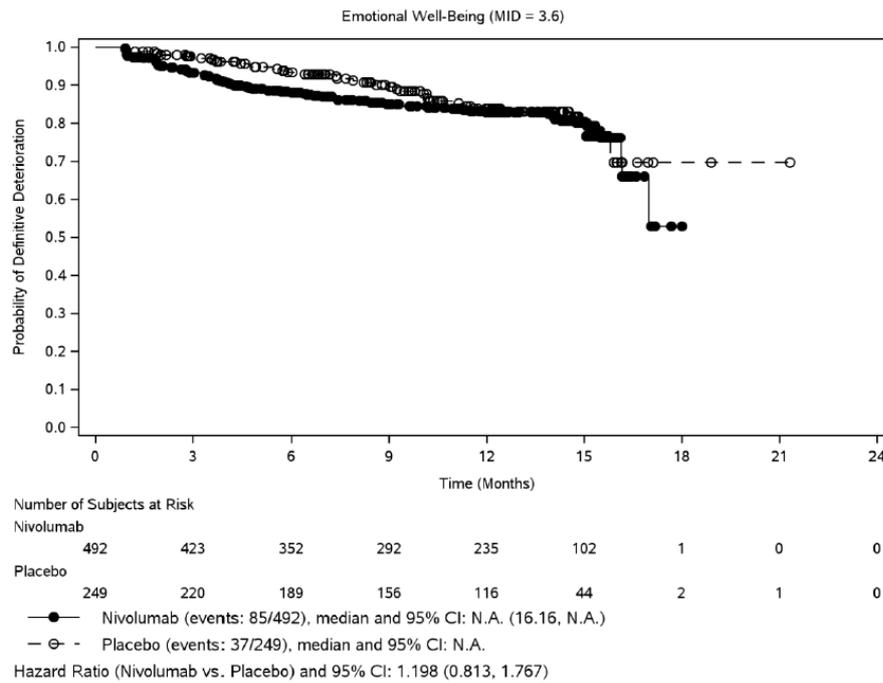


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt FACT-E (emotionales Wohlbefinden – Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 3,6$ Punkte), Studie CA209-577

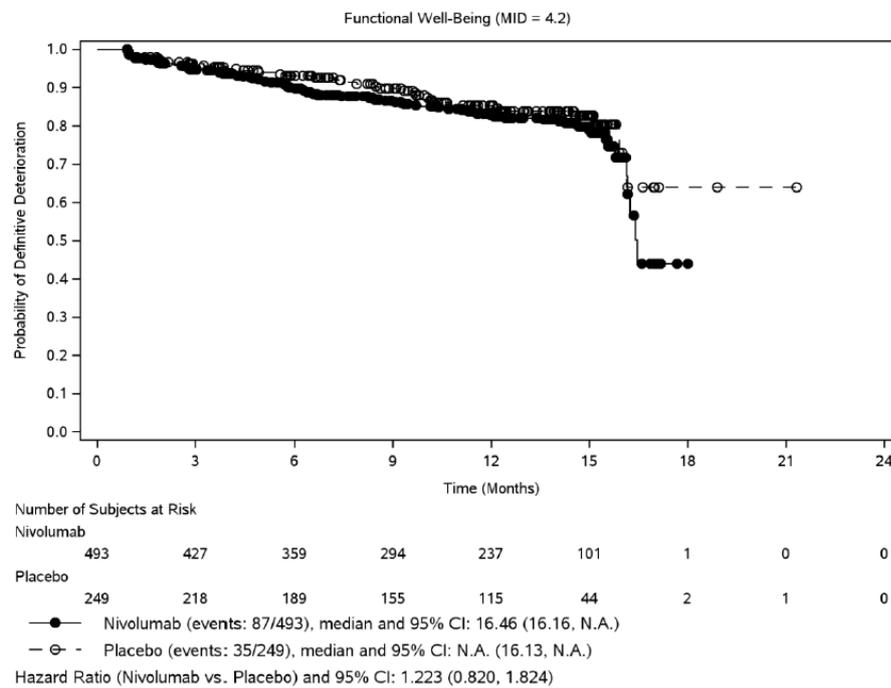


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt FACT-E (funktionales Wohlbefinden – Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 4,2$ Punkte), Studie CA209-577

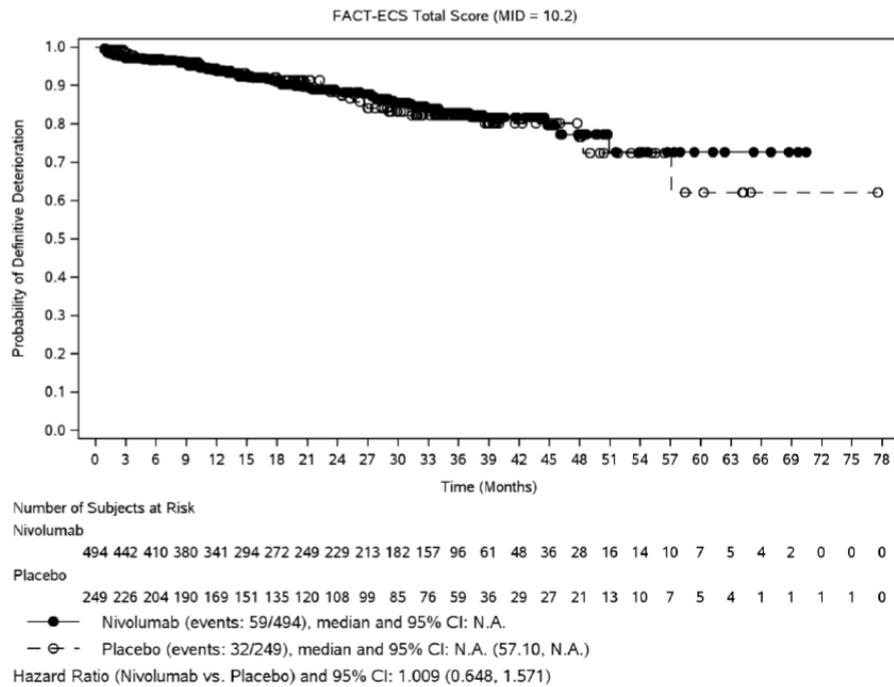


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt FACT-E (Ösophaguskarzinom-spezifische Subskala – Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 10,2$ Punkte), Studie CA209-577

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 532	Placebo N = 260
SOC^b		
PT^b		
CA209-577		
Gesamtrate UEs^c	517 (97,2)	244 (93,8)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	373 (70,1)	181 (69,6)
DIARRHOEA	165 (31,0)	84 (32,3)
NAUSEA	132 (24,8)	62 (23,8)
VOMITING	86 (16,2)	43 (16,5)
ABDOMINAL PAIN	72 (13,5)	39 (15,0)
DYSPHAGIA	71 (13,3)	44 (16,9)
CONSTIPATION	65 (12,2)	36 (13,8)
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	48 (9,0)	36 (13,8)
DRY MOUTH	28 (5,3)	10 (3,8)
DYSPEPSIA	24 (4,5)	8 (3,1)
ABDOMINAL PAIN UPPER	21 (3,9)	19 (7,3)
ABDOMINAL DISTENSION	15 (2,8)	5 (1,9)
STOMATITIS	11 (2,1)	6 (2,3)

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 532	Placebo N = 260
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	261 (49,1)	111 (42,7)
FATIGUE	153 (28,8)	67 (25,8)
ASTHENIA	43 (8,1)	16 (6,2)
PYREXIA	34 (6,4)	11 (4,2)
INFLUENZA LIKE ILLNESS	27 (5,1)	8 (3,1)
OEDEMA PERIPHERAL	22 (4,1)	7 (2,7)
MALAISE	15 (2,8)	1 (0,4)
MUCOSAL INFLAMMATION	12 (2,3)	3 (1,2)
PAIN	11 (2,1)	6 (2,3)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	231 (43,4)	102 (39,2)
COUGH	106 (19,9)	53 (20,4)
DYSPNOEA	59 (11,1)	27 (10,4)
PNEUMONITIS	28 (5,3)	6 (2,3)
PRODUCTIVE COUGH	18 (3,4)	7 (2,7)
OROPHARYNGEAL PAIN	17 (3,2)	9 (3,5)
PLEURAL EFFUSION	17 (3,2)	9 (3,5)
NASAL CONGESTION	15 (2,8)	3 (1,2)
DYSPNOEA EXERTIONAL	14 (2,6)	4 (1,5)
DYSPHONIA	13 (2,4)	10 (3,8)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	209 (39,3)	62 (23,8)
PRURITUS	71 (13,3)	16 (6,2)
RASH	66 (12,4)	17 (6,5)
DRY SKIN	27 (5,1)	5 (1,9)
RASH MACULO-PAPULAR	22 (4,1)	5 (1,9)
RASH PRURITIC	10 (1,9)	0 (0)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	206 (38,7)	84 (2,3)
PNEUMONIA	43 (8,1)	15 (5,8)
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	21 (3,9)	17 (6,5)
URINARY TRACT INFECTION	19 (3,6)	6 (2,3)
NASOPHARYNGITIS	16 (3,0)	14 (5,4)
HERPES ZOSTER	14 (2,6)	6 (2,3)
BRONCHITIS	13 (2,4)	5 (1,9)
INFLUENZA	12 (2,3)	3 (1,2)
PNEUMONIA ASPIRATION	12 (2,3)	2 (0,8)

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 532	Placebo N = 260
INVESTIGATIONS	205 (38,5)	82 (31,5)
WEIGHT DECREASED	76 (14,3)	26 (10,0)
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	51 (9,6)	14 (5,4)
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	43 (8,1)	7 (2,7)
BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED	33 (6,2)	6 (2,3)
AMYLASE INCREASED	28 (5,3)	5 (1,9)
WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	24 (4,5)	7 (2,7)
LIPASE INCREASED	19 (3,6)	9 (3,5)
LYMPHOCYTE COUNT DECREASED	18 (3,4)	5 (1,9)
NEUTROPHIL COUNT DECREASED	14 (2,6)	5 (1,9)
BLOOD CREATININE INCREASED	12 (2,3)	6 (2,3)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	171 (32,1)	83 (31,9)
ARTHRALGIA	69 (13,0)	29 (11,2)
BACK PAIN	42 (7,9)	25 (9,6)
MYALGIA	39 (7,3)	12 (4,6)
PAIN IN EXTREMITY	22 (4,1)	4 (1,5)
MUSCULOSKELETAL CHEST PAIN	19 (3,6)	8 (3,1)
MUSCLE SPASMS	11 (2,1)	4 (1,5)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	166 (31,2)	65 (25,0)
DECREASED APPETITE	88 (16,5)	30 (11,5)
HYPERGLYCAEMIA	26 (4,9)	10 (3,8)
HYPOKALAEMIA	23 (4,3)	7 (2,7)
HYPOALBUMINAEMIA	16 (3,0)	3 (1,2)
HYPOGLYCAEMIA	14 (2,6)	8 (3,1)
DEHYDRATION	13 (2,4)	7 (2,7)
HYPONATRAEMIA	11 (2,1)	1 (0,4)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	135 (25,4)	76 (29,2)
DIZZINESS	53 (10,0)	24 (9,2)
HEADACHE	43 (8,1)	30 (11,5)
NEUROPATHY PERIPHERAL	16 (3,0)	4 (1,5)
PERIPHERAL SENSORY NEUROPATHY	10 (1,9)	6 (2,3)
ENDOCRINE DISORDERS	103 (19,4)	10 (3,8)
HYPOTHYROIDISM	67 (12,6)	7 (2,7)
HYPERTHYROIDISM	44 (8,3)	2 (0,8)

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 532	Placebo N = 260
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	100 (18,8)	38 (14,6)
ANAEMIA	50 (9,4)	22 (8,5)
NEUTROPENIA	18 (3,4)	10 (3,8)
LEUKOPENIA	17 (3,2)	3 (1,2)
LYMPHOPENIA	11 (2,1)	3 (1,2)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	97 (18,2)	39 (15,0)
INFUSION RELATED REACTION	13 (2,4)	5 (1,9)
VASCULAR DISORDERS	75 (14,1)	24 (9,2)
HYPERTENSION	38 (7,1)	11 (4,2)
HYPOTENSION	19 (3,6)	7 (2,7)
HOT FLUSH	10 (1,9)	4 (1,5)
PSYCHIATRIC DISORDERS	62 (11,7)	30 (11,5)
INSOMNIA	29 (5,5)	11 (4,2)
DEPRESSION	20 (3,8)	8 (3,1)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	48 (9,0)	50 (19,2)
MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	33 (6,2)	31 (11,9)
CARDIAC DISORDERS	43 (8,1)	15 (5,8)
RENAL AND URINARY DISORDERS	35 (6,6)	21 (8,1)
EYE DISORDERS	33 (6,2)	19 (7,3)
VISION BLURRED	10 (1,9)	10 (3,8)
HEPATOBIILIARY DISORDERS	22 (4,1)	11 (4,2)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	13 (2,4)	6 (2,3)
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	10 (1,9)	2 (0,8)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.
b. MedDRA-Version 27.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 G übernommen
c. UEs inklusive der Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind.

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 22: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 532	Placebo N = 260
SOC^b		
PT^b		
CA209-577		
Gesamtrate SUEs^c	196 (36,8)	99 (38,1)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	55 (10,3)	29 (11,2)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	44 (8,3)	13 (5,0)
PNEUMONIA	20 (3,8)	6 (2,3)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	44 (8,3)	46 (17,7)
MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	33 (6,2)	31 (11,9)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	32 (6,0)	17 (6,5)
PNEUMONITIS	10 (1,9)	2 (0,8)
CARDIAC DISORDERS	17 (3,2)	3 (1,2)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	12 (2,3)	3 (1,2)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	12 (2,3)	6 (2,3)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	11 (2,1)	3 (1,2)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 27.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 G übernommen c. SUEs inklusive der Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 23: Häufige schwere UEs (CTCAE ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 532	Placebo N = 260
CA209-577		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE ≥ 3)^c	236 (44,4)	111 (42,7)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	58 (10,9)	34 (13,1)
INVESTIGATIONS	47 (8,8)	14 (5,4)
AMYLASE INCREASED	12 (2,3)	1 (0,4)
LIPASE INCREASED	11 (2,1)	4 (1,5)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	45 (8,5)	10 (3,8)
PNEUMONIA	18 (3,4)	5 (1,9)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	35 (6,6)	10 (3,8)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	35 (6,6)	39 (15,0)
MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	29 (5,5)	28 (10,8)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	27 (5,1)	10 (3,8)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	20 (3,8)	2 (0,8)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	17 (3,2)	3 (1,2)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	14 (2,6)	7 (2,7)
CARDIAC DISORDERS	13 (2,4)	2 (0,8)
VASCULAR DISORDERS	13 (2,4)	3 (1,2)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	11 (2,1)	3 (1,2)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 27.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 G übernommen c. Schwere UEs inklusive der Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 24: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 532	Placebo N = 260
CA209-577		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs^b	83 (15,6)	24 (9,2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	25 (4,7)	4 (1,5)
Pneumonitis	16 (3,0)	2 (0,8)
Interstitial lung disease	3 (0,6)	0 (0)
Pleural effusion	2 (0,4)	1 (0,4)
Cough	1 (0,2)	0 (0)
Dyspnoea	1 (0,2)	0 (0)
Immune-mediated lung disease	1 (0,2)	0 (0)
Pneumothorax	0 (0)	1 (0,4)
Tracheal fistula	1 (0,2)	0 (0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	10 (1,9)	10 (3,8)
Malignant neoplasm progression	8 (1,5)	5 (1,9)
Metastases to central nervous system	1 (0,2)	1 (0,4)
Metastatic neoplasm	1 (0,2)	1 (0,4)
Metastases to lung	0 (0)	1 (0,4)
Myxofibrosarcoma	0 (0)	1 (0,4)
Prostate cancer recurrent	0 (0)	1 (0,4)
Squamous cell carcinoma	0 (0)	1 (0,4)
Gastrointestinal disorders	8 (1,5)	3 (1,2)
Colitis	1 (0,2)	1 (0,4)
Diarrhoea	1 (0,2)	1 (0,4)
Colitis ulcerative	1 (0,2)	0 (0)
Dyspepsia	0 (0)	1 (0,4)
Dysphagia	1 (0,2)	0 (0)
Gastric fistula	1 (0,2)	0 (0)
Immune-mediated enterocolitis	1 (0,2)	0 (0)
Intra-abdominal fluid collection	1 (0,2)	0 (0)
Pancreatitis	1 (0,2)	0 (0)
Volvulus of small bowel	0 (0)	1 (0,4)
Vomiting	0 (0)	1 (0,4)

Tabelle 24: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 532	Placebo N = 260
Cardiac disorders	6 (1,1)	2 (0,8)
Myocarditis	3 (0,6)	0 (0)
Acute myocardial infarction	1 (0,2)	0 (0)
Atrial fibrillation	0 (0)	1 (0,4)
Cardiac arrest	1 (0,2)	0 (0)
Cardiac failure	1 (0,2)	0 (0)
Myocardial infarction	0 (0)	1 (0,4)
Infections and infestations	7 (1,3)	1 (0,4)
Pneumonia	2 (0,4)	0 (0)
Pneumonia aspiration	2 (0,4)	0 (0)
Sepsis	2 (0,4)	0 (0)
Diverticulitis	1 (0,2)	0 (0)
Subacute endocarditis	0 (0)	1 (0,4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	8 (1,5)	0 (0)
Pruritus	3 (0,6)	0 (0)
Rash	3 (0,6)	0 (0)
Psoriasis	2 (0,4)	0 (0)
Rash macular	1 (0,2)	0 (0)
Rash maculo-papular	1 (0,2)	0 (0)
Hepatobiliary disorders	4 (0,8)	2 (0,8)
Autoimmune hepatitis	2 (0,4)	0 (0)
Cholangitis	0 (0)	1 (0,4)
Cholecystitis	1 (0,2)	0 (0)
Immune-mediated hepatitis	1 (0,2)	0 (0)
Liver disorder	0 (0)	1 (0,4)
Investigations	5 (0,9)	1 (0,4)
Alanine aminotransferase increased	2 (0,4)	1 (0,4)
Aspartate aminotransferase increased	1 (0,2)	0 (0)
Blood bilirubin increased	1 (0,2)	0 (0)
Weight decreased	1 (0,2)	0 (0)
Endocrine disorders	5 (0,9)	0 (0)
Adrenal insufficiency	2 (0,4)	0 (0)
Thyroiditis	2 (0,4)	0 (0)
Hyperthyroidism	1 (0,2)	0 (0)

Tabelle 24: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 532	Placebo N = 260
Nervous system disorders	3 (0,6)	2 (0,8)
Encephalopathy	1 (0,2)	0 (0)
Guillain-Barre syndrome	1 (0,2)	0 (0)
Peripheral sensory neuropathy	0 (0)	1 (0,4)
Seizure	1 (0,2)	0 (0)
Syncope	0 (0)	1 (0,4)
General disorders and administration site conditions	3 (0,6)	1 (0,4)
Asthenia	0 (0)	1 (0,4)
Fatigue	1 (0,2)	0 (0)
Influenza like illness	1 (0,2)	0 (0)
Polyserositis	1 (0,2)	0 (0)
Metabolism and nutrition disorders	3 (0,6)	0 (0)
Hyperglycaemia	1 (0,2)	0 (0)
Hyponatraemia	1 (0,2)	0 (0)
Type 1 diabetes mellitus	1 (0,2)	0 (0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (0,4)	0 (0)
Autoimmune arthritis	1 (0,2)	0 (0)
Polymyalgia rheumatica	1 (0,2)	0 (0)
Renal and urinary disorders	2 (0,4)	0 (0)
Acute kidney injury	1 (0,2)	0 (0)
Urinary tract obstruction	1 (0,2)	0 (0)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (0,2)	0 (0)
Fall	1 (0,2)	0 (0)
<p>a. MedDRA-Version 27.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 G übernommen b. UEs inklusive der Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

I Anhang D Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zu Kategorien immunvermittelter UEs, schwerer immunvermittelter UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und immunvermittelter SUEs

Tabelle 25: Kategorien immunvermittelter UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 532	Placebo N = 260
CA209-577		
Gesamtrate immunvermittelte UEs	379 (71,2)	144 (55,4)
SUBJECTS WITH ENDOCRINE ADVERSE EVENT	110 (20,7)	11 (4,2)
SUBJECTS WITH GASTROINTESTINAL ADVERSE EVENT	169 (31,8)	85 (32,7)
SUBJECTS WITH HEPATIC ADVERSE EVENT	85 (16,0)	34 (13,1)
SUBJECTS WITH PULMONARY ADVERSE EVENT	35 (6,6)	6 (2,3)
SUBJECTS WITH RENAL ADVERSE EVENT	17 (3,2)	8 (3,1)
SUBJECTS WITH SKIN ADVERSE EVENT	176 (33,1)	47 (18,1)
SUBJECTS WITH HYPERSENSITIVITY/INFUSION REACTION	20 (3,8)	7 (2,7)
<p>a. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung der pU spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt „spezifische unerwünschte Ereignisse“ („select UE“).</p> <p>b. Kategorie-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 G übernommen</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 26: Kategorien immunvermittelter SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 532	Placebo N = 260
CA209-577		
Gesamtrate immunvermittelte SUEs	36 (6,8)	8 (3,1)
SUBJECTS WITH ENDOCRINE ADVERSE EVENT	7 (1,3)	0 (0)
SUBJECTS WITH GASTROINTESTINAL ADVERSE EVENT	6 (1,1)	0 (0)
SUBJECTS WITH HEPATIC ADVERSE EVENT	3 (0,6)	4 (1,5)
SUBJECTS WITH PULMONARY ADVERSE EVENT	15 (2,8)	2 (0,8)
SUBJECTS WITH RENAL ADVERSE EVENT	2 (0,4)	2 (0,8)
SUBJECTS WITH SKIN ADVERSE EVENT	1 (0,2)	0 (0)
SUBJECTS WITH HYPERSENSITIVITY/INFUSION REACTION	2 (0,4)	0 (0)
<p>a. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung der pU spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt „spezifische unerwünschte Ereignisse“ („select UE“).</p> <p>b. Kategorie-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 G übernommen</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 27: Kategorien immunvermittelter schwerer UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 532	Placebo N = 260
CA209-577		
Gesamtrate immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	48 (9,0)	14 (5,4)
SUBJECTS WITH ENDOCRINE ADVERSE EVENT	6 (1,1)	0 (0)
SUBJECTS WITH GASTROINTESTINAL ADVERSE EVENT	8 (1,5)	3 (1,2)
SUBJECTS WITH HEPATIC ADVERSE EVENT	17 (3,2)	7 (2,7)
SUBJECTS WITH PULMONARY ADVERSE EVENT	11 (2,1)	1 (0,4)
SUBJECTS WITH RENAL ADVERSE EVENT	1 (0,2)	1 (0,4)
SUBJECTS WITH SKIN ADVERSE EVENT	7 (1,3)	2 (0,8)
SUBJECTS WITH HYPERSENSITIVITY/INFUSION REACTION	1 (0,2)	0 (0)
<p>a. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung der pU spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt „spezifische unerwünschte Ereignisse“ („select UE“).</p> <p>b. Kategorie-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 G übernommen</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„In der aktuellen Fachinformation für OPDIVO® sind folgende Anforderungen an die qualitäts-gesicherte Anwendung genannt:

Die Behandlung muss von einem/einer auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt/Ärztin eingeleitet und überwacht werden. Die Zubereitung sollte, besonders im Hinblick auf die Asepsis, durch geschultes Personal im Einklang mit den Richtlinien zur guten Herstellungspraxis durchgeführt werden.

Nivolumab darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden. Die Nivolumab-Infusion sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über dieselbe intravenöse Infusionsleitung infundiert werden.

Die Patient:innen müssen während der Behandlung auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen (imNW) beobachtet werden. In der Fachinformation sind spezifische Richtlinien zur Behandlung von imNW empfohlen, ebenso sind Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender imNW beschrieben. Die meisten imNW verbesserten sich oder verschwanden bei geeignetem Nebenwirkungs-management.

Für Kinder und Jugendliche, ältere Menschen, Patient:innen mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, Patient:innen mit einem anfänglichen Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status ≥ 2 , die keine gleichzeitige Chemoradiotherapie vor der Operation erhalten hatten, Patient:innen mit Stadium IV resezierbarer Erkrankung, aktiver Autoimmunerkrankung oder Erkrankungen, die eine systemische immunsuppressive Therapie erfordern, Patient:innen mit einer kontrollierten Natriumdiät sowie schwangere und stillende Frauen fasst die Fachinformation besondere (Warn-)Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung zusammen.

Die Bedingungen und Einschränkungen für die Abgabe und die sichere und wirksame Anwendung von Nivolumab sind in der Anlage II der Summary of Product Characteristics beschrieben. Bristol Myers Squibb (BMS) setzt als zusätzliches Kommunikationsmaterial zur Risikominimierung entsprechend den Anforderungen der Zulassungsbehörde die Patientenkarte ein. Die Patientenkarte enthält die Beschreibung wichtiger Anzeichen bzw. Symptome, bei denen der/die behandelnde Arzt/Ärztin sofort zu kontaktieren ist. Des Weiteren enthält die Patientenkarte die Kontaktdaten des/der behandelnden Arztes/Ärztin sowie einen Hinweis für andere Ärzte/Ärztinnen, dass der/die Patient/Patientin mit Nivolumab behandelt wird.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 P, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.10
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.12
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.12
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.13
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 P, Abschnitt 3.3).II.14	II.14
II 2.1 Behandlungsdauer	II.14
II 2.2 Verbrauch.....	II.14
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.14
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.14
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.14
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.16
II 2.7 Versorgungsanteile	II.17
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 P, Abschnitt 3.6)	II.18
II 4 Literatur	II.19

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.13
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.16

II Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in
der GKV-Zielpopulation II.7

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
AJCC	American Joint Committee on Cancer
CRT	Chemoradiotherapie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 P, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 P (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Karzinome des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Nivolumab. Demnach ist Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet zur adjuvanten Behandlung der Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie (CRT) indiziert [1].

In die Studie CA209-577 wurden sowohl Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom als auch mit einem Plattenepithelkarzinom in den Stadien II und III (per American Joint Committee on Cancer [AJCC] 7. Edition [2]) nach neoadjuvanter CRT mit R0-Resektion und pathologischer Resterkrankung eingeschlossen. Da nur Patientinnen und Patienten mit vollständiger Resektion eingeschlossen wurden, geht der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) davon aus, dass Patientinnen und Patienten mit \geq R1-Resektion nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind.

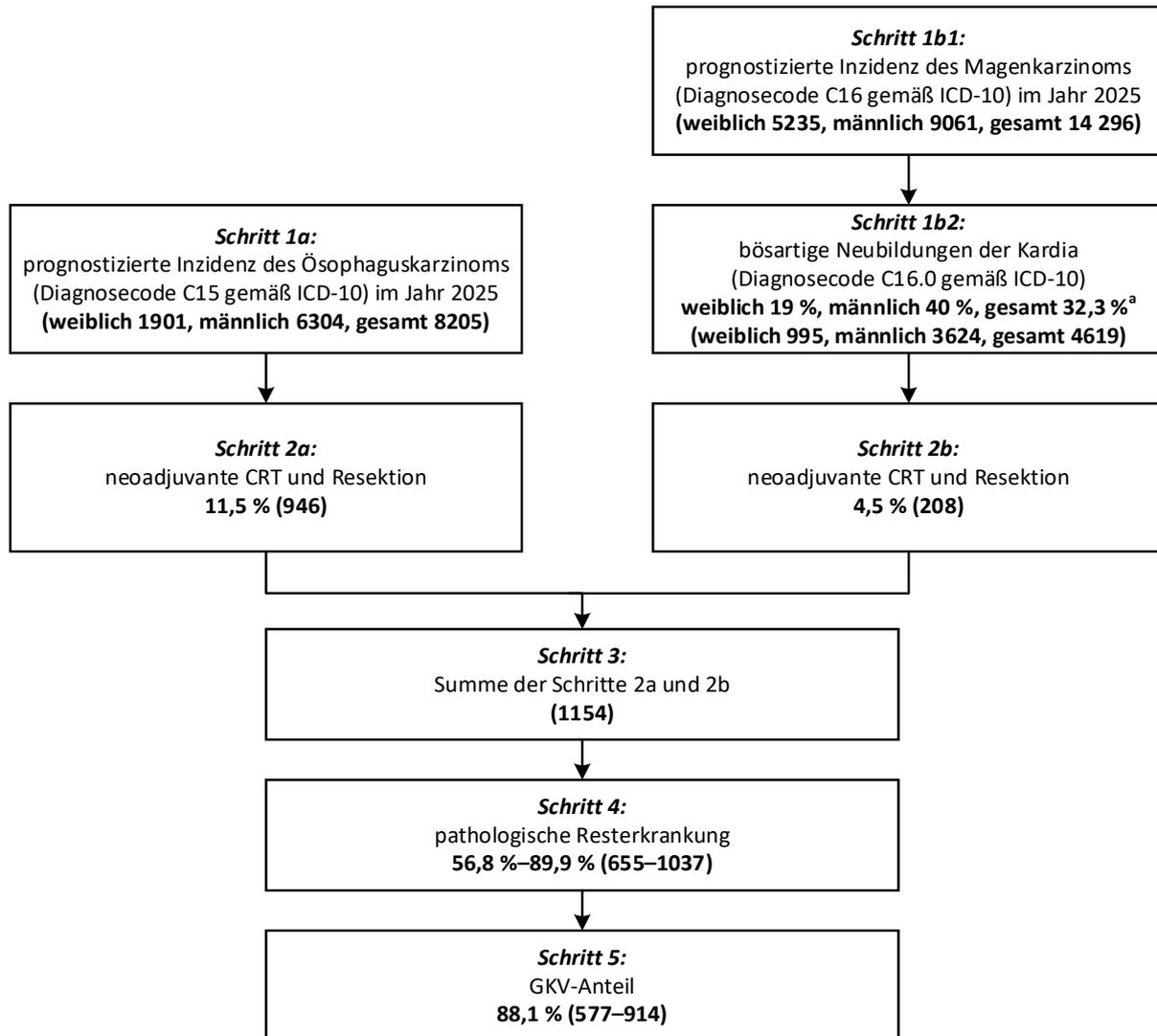
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU ist es im vorliegenden Anwendungsgebiet von zentraler Bedeutung, eine frühzeitige Rezidivierung zu verhindern, da ein Wiederauftreten der Erkrankung das Scheitern des kurativen Ansatzes markiert und in der Regel den Beginn einer erneuten, oft palliativen Therapie erforderlich macht. Dem pU zufolge stehen für die adjuvante Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einem Karzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter CRT bis auf Nivolumab derzeit keine weiteren zugelassenen Arzneimitteltherapien zur Verfügung.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

a. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU

CRT: Chemoradiotherapie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1a: prognostizierte Inzidenz des Ösophaguskarzinoms im Jahr 2025

Der pU entnimmt zunächst der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI) mit Datenstand vom 05.09.2024 [3] die geschlechtsspezifische Inzidenz des Ösophaguskarzinoms als rohe Rate pro 100 000 Personen über den Diagnosecode C15 (Bösartige Neubildung des Ösophagus) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) für die Jahre 2005 bis 2022.

Anschließend prognostiziert der pU mittels linearer Regression für das Jahr 2025 eine Inzidenz des Ösophaguskarzinoms von 4,4 pro 100 000 Frauen und 15,1 pro 100 000 Männer in Deutschland.

Durch Multiplikation der Inzidenzraten mit den vom Statistischen Bundesamt für den Stichtag 31.12.2025 durch das Schätzverfahren G1-L2-W2 (Auswirkungen einer niedrigen Geburtenhäufigkeit bei moderater Entwicklung der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos) vorausgerechneten Bevölkerungszahlen [4] prognostiziert der pU eine Inzidenz von 1901 Patientinnen und 6304 Patienten. Insgesamt ergibt sich somit in Summe eine Anzahl von 8205 neu an einem Ösophaguskarzinom erkrankten Patientinnen und Patienten.

Schritt 1b1: prognostizierte Inzidenz des Magenkarzinoms im Jahr 2025

Für die prognostizierte Inzidenz des Magenkarzinoms (Diagnosecode C16 [Bösartige Neubildung des Magens] gemäß ICD-10) im Jahr 2025 geht der pU analog zu Schritt 1a vor.

Der pU prognostiziert mittels linearer Regression für das Jahr 2025 eine Inzidenz des Magenkarzinoms von 12,2 pro 100 000 Frauen und 21,8 pro 100 000 Männer in Deutschland und somit – der Hochrechnung in Schritt 1a entsprechend – eine Anzahl von 5235 Patientinnen und 9061 Patienten (Summe: 14 296 Patientinnen und Patienten), die neu an einem Magenkarzinom erkranken.

Schritt 1b2: Patientinnen und Patienten mit bösartigen Neubildungen der Kardia

Der pU operationalisiert Karzinome des gastroösophagealen Übergangs über den Diagnosecode C16.0 (Bösartige Neubildung: Kardia).

Der pU entnimmt einer Auswertung des ZfKD [5] für den Diagnosecode C16 Anteilswerte für den Diagnosecode C16.0 von 19 % für Patientinnen und 40 % für Patienten im Zeitraum der Jahre 2019 und 2020. Anschließend multipliziert der pU den jeweiligen Anteilswert mit der zugehörigen Anzahl an Patientinnen bzw. Patienten aus Schritt 1b1. Das Ergebnis von 4619 Patientinnen und Patienten (995 Patientinnen bzw. 3624 Patienten) entspricht einem Anteilswert von ungefähr 32,3 % (eigene Berechnung) am Ergebnis aus Schritt 1b1.

Schritt 2a: Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom und mit neoadjuvanter CRT und Resektion

Analog zum früheren Vorgehen des pU im Nutzenbewertungsverfahren zu Nivolumab [6] liegen ihm für diesen Schritt für das Ösophaguskarzinom Anteilswerte getrennt nach histologischem Typ vor (Plattenepithelkarzinom bzw. Adenokarzinom). Daher teilt der pU zunächst die Patientinnen und Patienten aus Schritt 1a nach histologischem Typ auf. Auf Basis einer Auswertung des ZfKD [7] von Daten aus den Jahren 2019 und 2020 berechnet der pU Anteilswerte für das Plattenepithelkarzinom (Patientinnen: 61,4 %; Patienten: 45,6 %) und für das Adenokarzinom (Patientinnen: 38,6 %; Patienten: 54,4 %) und multipliziert den jeweiligen

Anteilswert mit der zugehörigen Anzahl an Patientinnen bzw. Patienten aus Schritt 1a. Anschließend bildet der pU je histologischem Typ (Plattenepithelkarzinom bzw. Adenokarzinom) die Summe der Anzahl an Patientinnen und Patienten.

Für die Anteilswerte zu neoadjuvanter CRT und Resektion zieht der pU eine Registeranalyse der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) [8] heran, die auf Daten von 36 647 Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom und 18 058 Patientinnen und Patienten mit Karzinomen der Kardia im Zeitraum der Jahre 2000 bis 2018 basiert. Aus Abbildungen zur Verteilung von Behandlungen des fortgeschrittenen Tumorleidens leitet der pU für Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom einen Anteilswert von 16,1 % für das Plattenepithelkarzinom und 7,1 % für das Adenokarzinom im Jahr 2018 ab. Der pU multipliziert den jeweiligen Anteilswert mit der zugehörigen Anzahl an Patientinnen und Patienten (siehe vorigen Absatz) und bildet anschließend die Summe über beide histologischen Typen. Das Ergebnis (946 Patientinnen und Patienten) entspricht einem Anteilswert von 11,5 % am Ergebnis aus Schritt 1a.

Schritt 2b: Patientinnen und Patienten mit bösartigen Neubildungen der Kardia und mit neoadjuvanter CRT und Resektion

Der pU zieht die bereits zu Schritt 2a genannten Registeranalyse [8] heran und berechnet aus einer Abbildung zur Verteilung von Behandlungen des fortgeschrittenen Tumorleidens für die Kardia einen Anteilswert von 4,5 % mit neoadjuvanter CRT und Resektion im Jahr 2018. Insgesamt erhalten demnach laut pU 208 Patientinnen und Patienten mit einem Karzinom der Kardia eine neoadjuvante CRT und eine Resektion.

Schritt 3: Summe der Ergebnisse aus den Schritten 2a und 2b

Der pU bildet die Summe aus den Patientenzahlen der Schritte 2a und 2b. Er gibt somit eine Anzahl von 1154 Patientinnen und Patienten mit einem Ösophaguskarzinom oder Karzinom der Kardia an, die eine neoadjuvante CRT und eine Resektion erhalten.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit pathologischer Resterkrankung

Der pU identifiziert 16 Quellen [9-24], die ihm zufolge ähnliche Anteilswerte für Patientinnen und Patienten mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter CRT berichten. Je Quelle gibt der pU einen Anteilswert oder eine Spanne von Anteilswerten zur pathologischen Resterkrankung an, wobei er den niedrigsten Anteilswert (56,8 %) auf Basis der Publikation von Yang et al. (2018) [24] für die untere Grenze und den höchsten (89,9 %) auf Basis der Publikation von Hoepfner et al. (2025) [13] für die obere Grenze veranschlagt.

In der Publikation von Yang et al. [24] wurden Daten einer randomisierten klinischen Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit einer neoadjuvanten CRT gefolgt von einer Operation im Vergleich zu einer alleinigen Operation bei Patientinnen und Patienten mit potenziell

resektablem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus ausgewertet. Die Studie fand an 8 chinesischen Zentren statt. Der Anteilswert in Höhe von 56,8 % basiert auf 185 zwischen Juni 2007 und Dezember 2014 randomisierten Patientinnen und Patienten, bei denen nach einer neoadjuvanten CRT eine Ösophagektomie durchgeführt wurde.

Der Publikation von Hoepfner et al. [13] sind die Ergebnisse der ESOPEC-Studie, einer multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie zu Patientinnen und Patienten mit resektablem Adenokarzinom des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs zu entnehmen. Die ESOPEC-Studie wurde an 25 deutschen Zentren durchgeführt und schloss die oben beschriebene Population über den Zeitraum von Februar 2016 bis April 2020 in die Studie ein. Der Anteilswert von 89,9 % basiert auf 179 Patientinnen und Patienten, bei denen nach neoadjuvanter CRT eine Tumorsektion durchgeführt wurde.

Die Anwendung der Anteilswerte (56,8 % und 89,9 %) auf die Patientenzahl aus Schritt 3 ergibt eine Anzahl von 655 bis 1037 Patientinnen und Patienten, bei denen eine pathologische Resterkrankung vorliegt.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU ermittelt unter Zugrundelegung eines erwarteten GKV-Anteils in Höhe von 88,1 % [25,26] eine Anzahl von 577 bis 914 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch und methodisch weitgehend nachvollziehbar. In der Gesamtschau ist die vom pU angegebene Anzahl dennoch mit Unsicherheit behaftet. Im Folgenden werden die maßgeblichen Gründe dieser Bewertung dargestellt. Anschließend erfolgt eine Einordnung der Angaben des pU vor dem Hintergrund der Angaben aus dem früheren Verfahren zu Nivolumab im gleichen Anwendungsgebiet.

Zu Schritt 1: prognostizierte Inzidenz des Ösophaguskarzinoms (1a) bzw. prognostizierte Inzidenz des Magenkarzinoms (1b) im Jahr 2025

Der pU legt für die Berechnung der prognostizierten Inzidenz des Ösophagus- und des Magenkarzinoms Angaben des ZfKD zugrunde, die das Datenjahr 2022 einschließen. Die Angaben dieses Jahres sind noch als vorläufig anzusehen und es ist mit einem nachträglichen Anstieg im einstelligen Prozentbereich (Angabe ohne Bezug auf eine bestimmte Indikation) zu rechnen [27].

Zu Schritt 2a und 2b: Patientinnen und Patienten mit neoadjuvanter CRT und Resektion

In der ADT-Registeranalyse liegt für etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus keine Angabe zur Behandlung vor [8]. Es wird davon

ausgegangen, dass für das Adenokarzinom des Ösophagus sowie für die Kardia ein ähnlich hoher Anteil keine Angaben zur Behandlung aufweist. Es ist nicht auszuschließen, dass unter Berücksichtigung der betroffenen Patientinnen und Patienten die Anteilswerte zu den Schritten 2a und 2b abweichen.

Darüber hinaus sind der ADT-Registeranalyse [8] auch in den letzten Jahren mit verfügbaren Daten Schwankungen der Anteilswerte zu neoadjuvanter CRT und Resektion zu entnehmen, die nicht geringfügig sind. Es ist daher unklar, inwieweit die Anteilswerte, die der pU aus Daten des Jahres 2018 ableitet, im Jahr 2025 abweichen. Hinzukommend ist in diesem Zusammenhang darauf hinzuweisen, dass sich insbesondere die Therapielandschaft für Adenokarzinome des Ösophagus bzw. gastroösophagealen Übergangs in der vorliegenden Indikation verändert hat (inzwischen teilweise Empfehlung einer perioperativen Chemotherapie) und insgesamt eine Veränderung jener Therapieanteile möglich ist [28,29].

Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit pathologischer Resterkrankung

Der pU überträgt die von ihm zugrunde gelegte Spanne, die sich in der Untergrenze lediglich auf Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus beschränkt und in der Obergrenze ausschließlich Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs erfasst, auf die Gesamtheit der Patientinnen und Patienten mit einem Karzinom des Ösophagus bzw. gastroösophagealen Übergangs. Dies führt zu Unsicherheit, da unter anderem den vom pU vorgelegten Quellen zu entnehmen ist, dass der Anteilswert zu Patientinnen und Patienten mit pathologischer Resterkrankung in Abhängigkeit von der Tumorphistologie bzw. Tumorentität abweichen kann [9,12,21].

Keine Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit R0-Resektion

Da der pU in der Herleitung der Patientenzahlen keine Einschränkung auf die R0-Resektion vornimmt, ist eine unbekannte Anzahl an Patientinnen und Patienten mit \geq R1-Resektion enthalten, für die davon auszugehen ist, dass sie nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind (siehe Abschnitt II 1.1).

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Die vorliegende Zielpopulation wurde bereits in einem vorherigen Verfahren zu Nivolumab im Jahr 2021 bestimmt [30]. Im vorliegenden Verfahren handelt es sich um dieselbe methodische Herangehensweise bei der Ermittlung der Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, wobei in einzelnen Schritten auf aktuellere Daten zurückgegriffen wurde. In der Gesamtschau liegen die Schätzungen in einer vergleichbaren Größenordnung (577 bis 914 Patientinnen und Patienten im vorliegenden Verfahren bzw. ca. 590 bis 860 Patientinnen und Patienten im Beschluss zu Nivolumab [31]). Da die bereits im früheren Verfahren zu Nivolumab aufgeführten Unsicherheiten [30,32] auch im vorliegenden Verfahren weiterhin bestehen bleiben und zusätzliche Unsicherheiten hinsichtlich der Anteilswerte für

Patientinnen und Patienten mit pathologischer Resterkrankung zu bedenken sind, stellt die neu berechnete Anzahl keine bessere Schätzung als die zuvor im Beschluss [31] ausgewiesene Anzahl (ca. 590 bis 860 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation) dar.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU schätzt die zukünftige Inzidenz und Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation bis zum Jahr 2030. Dabei geht er analog zu seinem Vorgehen zur Bestimmung der gegenwärtigen GKV-Zielpopulation vor (siehe Abschnitt II 1.3.1). Ausgehend vom Jahr 2025 ergibt die Schätzung des pU für das Jahr 2030 eine leichte Zunahme der Patientenzahlen. Konkret weist der pU für die GKV-Zielpopulation eine Anzahl von 598 bis 947 Patientinnen und Patienten im Jahr 2030 aus. Zudem ist dem pU zufolge, auf Basis der Ergebnisse der ESOPEC-Studie [13], davon auszugehen, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Adenokarzinom, die mit einer neoadjuvanten CRT behandelt werden, in Zukunft abnehmen wird.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Nivolumab	Erwachsene mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie, zur adjuvanten Behandlung ^b	577–914	<p>Die Angabe des pU ist aus den folgenden maßgeblichen Gründen mit Unsicherheit behaftet:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Für die Anteilswerte zu neoadjuvanter Chemoradiotherapie und Resektion ist unklar, <ul style="list-style-type: none"> ▫ inwieweit sie abweichen, wenn auch Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden, zu denen bisher keine Angaben zur Behandlung vorliegen, und ▫ inwieweit sie für das Jahr 2025 gegenüber dem Jahr 2018 aufgrund eines anderen Therapiescheitens abweichen. ▪ Die Spanne umfasst eine unbekannte Anzahl an Patientinnen und Patienten mit \geq R1-Resektion, die nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind.
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. In die Studie CA209-577 wurden sowohl Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom als auch mit einem Plattenepithelkarzinom in den Stadien II und III (per AJCC 7. Edition [2]) nach neoadjuvanter Chemoradiotherapie mit R0-Resektion und pathologischer Resterkrankung eingeschlossen. Da nur Patientinnen und Patienten mit vollständiger Resektion eingeschlossen wurden, geht der G-BA davon aus, dass Patientinnen und Patienten mit \geq R1-Resektion nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind.</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 P, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 P (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten benannt.

Der pU gibt an, dass für beobachtendes Abwarten die Kosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Bei beobachtendem Abwarten sind die Kosten nicht bezifferbar. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zu beobachtendem Abwarten in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.4.

Der pU stellt die Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern in Modul 3 P im Abschnitt 3.3.3 (Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie) dar. Diese werden in der folgenden Bewertung unter dem Abschnitt II 2.4 kommentiert, da dieser Abschnitt für die Kosten sonstiger GKV-Leistungen vorgesehen ist.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Nivolumab entsprechen der Fachinformation [1].

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Nivolumab entsprechen der Fachinformation [1].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Nivolumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.06.2025 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Nivolumab entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, beispielsweise für die Überwachung verschiedener Laborparameter, die sich aus der Fachinformation ergeben [1] und die der pU nicht veranschlagt.

Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind zum Stand 01.06.2025 plausibel [33].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Nivolumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 76 871,60 € bis 77 271,60 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe.

Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Es entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind zum Stand 01.06.2025 plausibel.

Für beobachtendes Abwarten gibt der pU an, dass die Kosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Bei beobachtendem Abwarten sind die Kosten nicht bezifferbar.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Nivolumab	Erwachsene mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie, zur adjuvanten Behandlung	75 571,60	0	1300–1700	76 871,60– 77 271,60	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Es entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind zum Stand 01.06.2025 plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
beobachtendes Abwarten	Erwachsene mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie, zur adjuvanten Behandlung	patientenindividuell unterschiedlich				Die Kosten sind nicht bezifferbar.
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass der Einsatz von Nivolumab durch die individuelle Patientenkonstitution und Patientenpräferenz zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung beeinflusst wird. Da laut ihm keine belastbaren Daten vorliegen, die das Ausmaß dieser Faktoren beschreiben, sind Aussagen über die Entwicklung der Versorgungsanteile von Nivolumab mit Unsicherheiten behaftet. Er äußert sich zu Kontraindikationen und gibt an, dass die Behandlung mit Nivolumab sowohl im stationären als auch im ambulanten Bereich stattfindet. Der pU geht davon aus, dass die überwiegende Anzahl der Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet künftig Nivolumab erhalten wird, da laut ihm bislang keine zugelassenen Alternativen vorliegen.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 P, Abschnitt 3.6)

Ein Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bristol-Myers Squibb. OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 05.2025 [Zugriff: 02.07.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Rice TW, Blackstone EH, Rusch VW. 7th edition of the AJCC Cancer Staging Manual: esophagus and esophagogastric junction. Ann Surg Oncol 2010; 17(7): 1721-1724. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-1024-1>.
3. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]; letzte Aktualisierung 05.09.2024 [online]. 2024 [Zugriff: 29.01.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
4. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre [online]. 2025. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12421/table/12421-0002>.
5. Zentrum für Krebsregisterdaten. Magenkrebs (Magenkarzinom) [online]. 2023. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Magenkrebs/magenkrebs_node.html.
6. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (OPDIVO); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 10.01.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/728/#dossier>.
7. Zentrum für Krebsregisterdaten. Speiseröhrenkrebs (Ösophaguskarzinom) [online]. 2024 [Zugriff: 10.03.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Speiseroehrenkrebs/speiseroehrenkrebs_node.html.
8. Hummel R. 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020; Versorgungssituation beim Magen- und Ösophaguskarzinom [online]. 2020. URL: https://download.adt-netzwerk.com/8_qk_2020/8_boqk_2020_magen.pdf.
9. Al-Kaabi A, van der Post RS, van der Werf LR et al. Impact of pathological tumor response after CROSS neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery on long-term outcome of esophageal cancer: a population-based study. Acta Oncol 2021; 60: 497-504. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2020.1870246>.

10. Anderegg MCJ, van der Sluis PC, Ruurda JP et al. Preoperative Chemoradiotherapy Versus Perioperative Chemotherapy for Patients With Resectable Esophageal or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2017; 24(8): 2282-2290. <https://doi.org/10.1245/s10434-017-5827-1>.
11. Azab B, Amundson JR, Picado O et al. Impact of Chemoradiation-to-Surgery Interval on Pathological Complete Response and Short- and Long-Term Overall Survival in Esophageal Cancer Patients. *Ann Surg Oncol* 2019; 26: 861-868. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6897-4>.
12. Blum Murphy M, Xiao L, Patel VR 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): 4106-4113. <https://doi.org/10.1002/cncr.30953>.
13. Hoepfner J, Brunner T, Schmoor C et al. Perioperative Chemotherapy or Preoperative Chemoradiotherapy in Esophageal Cancer. *N Engl J Med* 2025; 392(4): 323-335. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2409408>.
14. Klevebro F, Lindblad M, Johansson J et al. Outcome of neoadjuvant therapies for cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction based on a national data registry. *Br J Surg* 2016; 103: 1864-1873. <https://doi.org/10.1002/bjs.10304>.
15. Lee A, Wong AT, Schwartz D et al. Is There a Benefit to Prolonging the Interval Between Neoadjuvant Chemoradiation and Esophagectomy in Esophageal Cancer? *Ann Thorac Surg* 2016; 102: 433-438. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.02.058>.
16. Luc G, Gronnier C, Lebreton G et al. Predictive Factors of Recurrence in Patients with Pathological Complete Response After Esophagectomy Following Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Esophageal Cancer: A Multicenter Study. *Ann Surg Oncol* 2015; 22 Suppl 3: S1357-S1364. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4619-8>.
17. Meguid RA, Hooker CM, Taylor JT et al. Recurrence after neoadjuvant chemoradiation and surgery for esophageal cancer: does the pattern of recurrence differ for patients with complete response and those with partial or no response? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138: 1309-1317. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.07.069>.
18. Reynolds JV, Preston SR, O'Neill B et al. Trimodality therapy versus perioperative chemotherapy in the management of locally advanced adenocarcinoma of the oesophagus and oesophagogastric junction (Neo-AEGIS): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023; 8(11): 1015-1027. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(23\)00243-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00243-1).

19. Shahnam A, Nindra U, McNamee N et al. Real-World Outcomes of FLOT versus CROSS Regimens for Patients with Oesophagogastric Cancers. *Gastrointestinal tumors* 2023; 10(1): 19-28. <https://doi.org/10.1159/000531536>.
20. van der Werf LR, Dikken JL, van der Willik EM et al. Time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for oesophageal or junctional cancer: A nationwide study. *Eur J Cancer* 2018; 91: 76-85. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.12.009>.
21. van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2074-2084. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112088>.
22. van Hagen P, Wijnhoven BPL, Naftoux P et al. Recurrence pattern in patients with a pathologically complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for oesophageal cancer. *Br J Surg* 2013; 100: 267-273. <https://doi.org/10.1002/bjs.8968>.
23. Wang Y, Ma K, Zhang H et al. Comparison of pathologic response and survival outcomes between neoadjuvant chemoradiotherapy (nCRT) and neoadjuvant immunochemotherapy (nICT) in patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: a propensity score-matched analysis. *BMC Cancer* 2024; 24(1): 1228. <https://doi.org/10.1186/s12885-024-12946-8>.
24. Yang H, Liu H, Chen Y 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): 2796-2803. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.79.1483>.
25. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung [online]. 2023. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2023.pdf.
26. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand: Bevölkerung nach Altersgruppen (ab 2011) [online]. 2024. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen.html#474508>.
27. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz zu C15 und C16 [online]. 2024 [Zugriff: 05.08.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
28. Obermannová RL, Leong T. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the treatment of locally advanced oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinoma and metastatic squamous-cell carcinoma. *ESMO open* 2025; 10(2): 104134. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2025.104134>.

29. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Ösophaguskarzinom [online]. 2024. URL:

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom/@@guideline/html/index.html>.

30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Karzinome des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL:

https://www.iqwig.de/download/a21-108_nivolumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

31. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) [online]. 2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5280/2022-02-17_AM-RL-XII_Nivolumab_D-728_BAnz.pdf.

32. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, vorbehandelte Patienten, adjuvante Therapie) [online]. 2022 [Zugriff: 05.08.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8262/2022-02-17_AM-RL-XII_Nivolumab_D-728_TrG.pdf.

33. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2025 [Zugriff: 21.07.2025].

URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_37.EV.pdf)

[01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_37.EV.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_37.EV.pdf).