

Nivolumab (Karzinome des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, adjuvant)

Addendum zum Projekt A25-88
(Dossierbewertung)

A decorative horizontal bar spanning the width of the page, composed of 18 small squares in various shades of blue and grey. The text 'ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)' is centered in white on a dark blue background.

ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)

Projekt: A25-142

Version: 1.0

Stand: 28.11.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2148

DOI: 10.60584/A25-142

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Nivolumab (Karzinome des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, adjuvant) –
Addendum zum Projekt A25-88

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

12.11.2025

Interne Projektnummer

A25-142

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-142>

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); Addendum zum Projekt A25-88 (Dossierbewertung) [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-142>.

Schlagwörter

Nivolumab, Ösophagustumoren, Nutzenbewertung, NCT02743494

Keywords

Nivolumab, Esophageal Neoplasms, Benefit Assessment, NCT02743494

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Alina Reese
- Katrin Nink
- Katherine Rascher
- Ulrike Seay

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Subgruppenergebnisse für das Merkmal Lokalisation der Erkrankung	2
2.2 Zusammenfassung.....	4
3 Literatur	5
Anhang A Kaplan-Meier-Kurven	6

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Subgruppen (Mortalität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo.....	3
Tabelle 2: Nivolumab– Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	4

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben bei Patientinnen und Patienten mit einem Karzinom des Ösophagus, Studie CA209-577	6
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben bei Patientinnen und Patienten mit einem Karzinom des gastroösophagealen Übergangs, Studie CA209-577	6

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CRT	Chemoradiotherapie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 12.11.2025 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A25-88 (Nivolumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die folgende Bewertung der durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Auswertungen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [2]:

- Darstellung und Auswertung der Subgruppenanalyse Lokalisation der Erkrankung

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Für die Nutzenbewertung von Nivolumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Karzinomen des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie (CRT), wurde die randomisierte klinische Studie (RCT) CA209-577 eingeschlossen. Eine detaillierte Beschreibung der Studie findet sich in der Dossierbewertung [1].

In der Dossierbewertung A25-88 wurden die folgenden potenziellen Effektmodifikatoren betrachtet:

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

Für das vorliegende Addendum wurde die Darstellung und Bewertung der Subgruppenanalysen zum Merkmal Lokalisation der Erkrankung (Karzinom des Ösophagus vs. Karzinom des gastroösophagealen Übergangs) beauftragt. Diese werden im Folgenden dargestellt.

2.1 Subgruppenergebnisse für das Merkmal Lokalisation der Erkrankung

Wie in der Dossierbewertung dargestellt gelten die nachfolgenden methodischen Festlegungen für die Darstellung von Subgruppenergebnissen.

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 Bewertung A25-88 [1] wurden 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 Subgruppenergebnisse sind in Tabelle 1 dargestellt, die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven zu den Subgruppenergebnissen sind in Anhang A dargestellt.

Tabelle 1: Subgruppen (Mortalität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	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						
Gesamtüberleben						
Lokalisation der Erkrankung						
Karzinome des Ösophagus	314	49,5 [36,6; 65,4] 177 (56,4)	153	31,4 [24,4; 36,6] 105 (68,6)	0,69 [0,55, 0,88]	0,003
Karzinome des gastroösophagealen Übergangs	218	54,9 [39,2; 78,6] 122 (56,0)	109	64,2 [35,2; n. b.] 57 (52,3)	1,14 [0,83, 1,56]	0,418
Gesamt					Interaktion ^b :	0,015
a. HR: nicht stratifiziertes Cox-Model; p-Wert: Log-Rank-Test						
b. basierend auf Cox-Model adjustiert bezüglich, Behandlung, Subgruppe und Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe.						
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Lokalisation der Erkrankung vor.

Für Patientinnen und Patienten mit der Lokalisation des Tumors im Ösophagus zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab im Vergleich zu Placebo. Für Patientinnen und Patienten mit der Lokalisation des Tumors im gastroösophagealen Übergang zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Weder aus einschlägigen Leitlinien noch aus dem Stellungnahmeverfahren lässt sich eine Auswahl dieses Subgruppenmerkmals begründen. So findet sich beispielsweise kein Hinweis darauf, dass die Lokalisation des Tumors prognostische Relevanz hätte [3-6]. Daher haben die dargestellten Ergebnisse keine Auswirkungen auf die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet.

2.2 Zusammenfassung

Die Bewertung der Effektmodifikation durch das Merkmal Lokalisation der Erkrankung ändert die Aussage zum Zusatznutzen von Nivolumab aus der Dossierbewertung A25-88 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Nivolumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A25-88 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 2: 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
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. 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 [7]) 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. 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. AJCC: American Joint Committee on Cancer; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

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

1. 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: 07.10.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/a25-88_nivolumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (OPDIVO); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2025 [Zugriff: 13.11.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1240/-dossier>.
3. 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/>.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Ösophaguskarzinom [online]. 2025 [Zugriff: 13.11.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom/@@guideline/html/index.html>.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses, Nivolumab (D-1212) [online]. 2025 [Zugriff: 21.11.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1240/2025-11-10_Wortprotokoll_Nivolumab_D-1212.pdf.
6. Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 2093: Nivolumab (Karzinome des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, adjuvant); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1240/-beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
7. 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>.

Anhang A Kaplan-Meier-Kurven

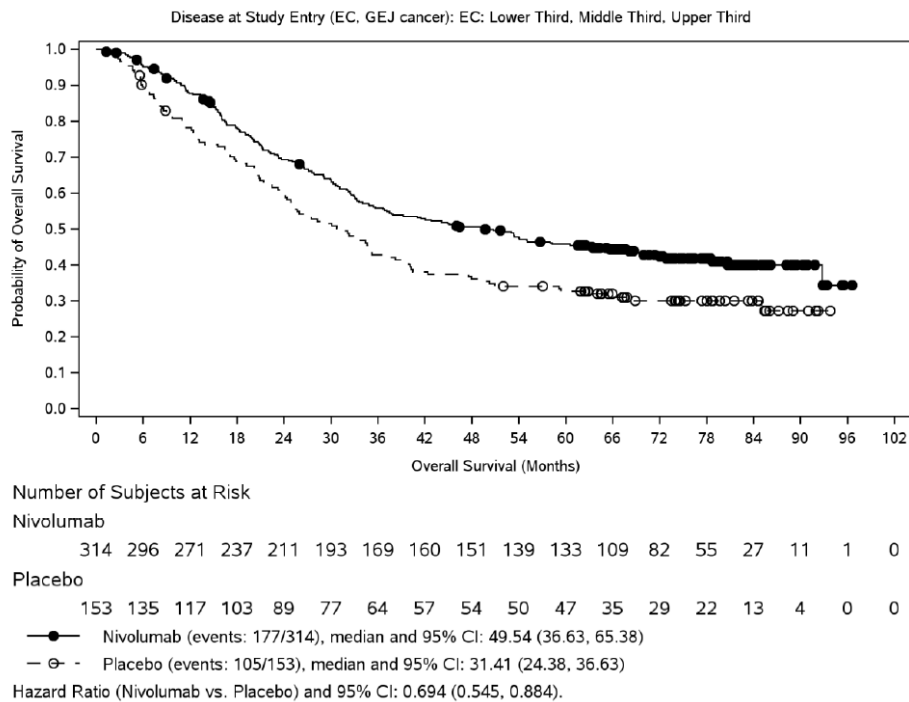


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben bei Patientinnen und Patienten mit einem Karzinom des Ösophagus, Studie CA209-577

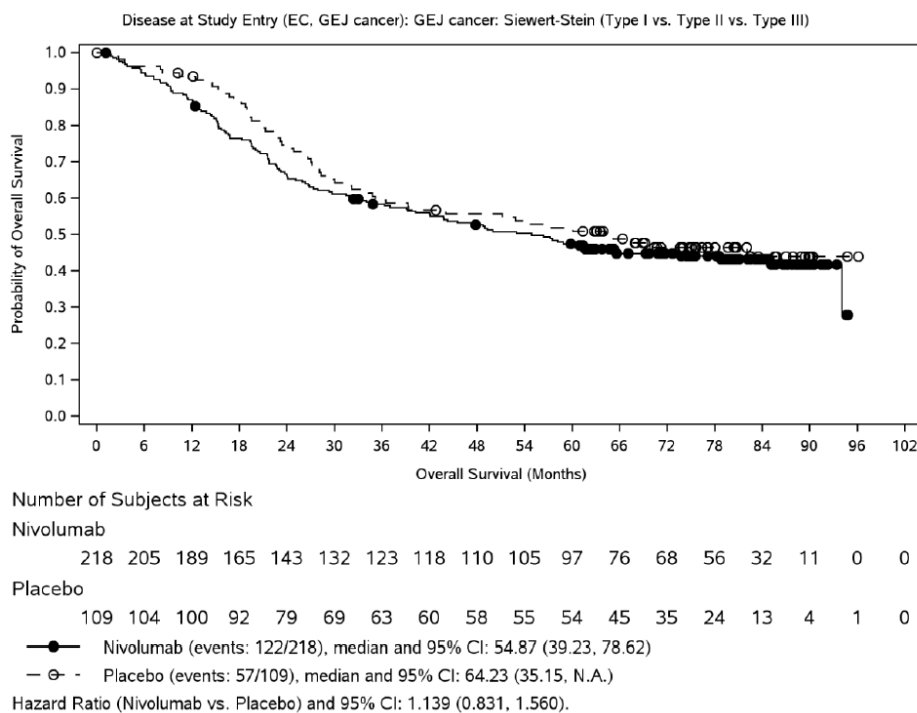


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben bei Patientinnen und Patienten mit einem Karzinom des gastroösophagealen Übergangs, Studie CA209-577