



DGHO e.V. • Bauhofstraße 12 • 10117 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10623 Berlin

22. Oktober 2025

**Stellungnahme zum Verfahren der
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Neubewertung nach Fristablauf

Nivolumab

**(Adenokarzinom des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs,
vorbehandelt, adjuvant)**

veröffentlicht am 1. Oktober 2025

Vorgangsnummer 2025-07-01-D-1212

IQWiG Berichte Nr. 2093

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Nivolumab (Opdivo®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Krankheitsfreies Überleben
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität
 4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Kombinationstherapie
7. Diskussion
8. Literatur

1. Zusammenfassung

Diese Nutzenbewertung von Nivolumab (Opdivo®) wird nach Ablauf der im ersten Verfahren gesetzten Frist durchgeführt. Nivolumab ist zur adjuvanten Therapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit Karzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und pathologischer Resterkrankung nach vorangegangener neoadjuvanter Radiochemotherapie indiziert. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
		Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit
-	Beobachtendes Abwarten	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ entsprach den Leitlinien vor der Zulassung von Nivolumab.
- Die Zielgruppe hat sich zwischenzeitlich geändert. Sie fokussiert jetzt vor allem auf Pat. mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, bei denen keine definitive Chemoradiotherapie und auf Pat. mit Adenokarzinom, bei denen keine perioperative Immunchemotherapie durchgeführt wurde.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie CheckMate 577. Die Randomisierung erfolgt 2:1 zugunsten des Nivolumab-Arms.
- Nivolumab führte gegenüber Placebo zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens und zu einer Erhöhung der krankheitsfreien Überlebensrate. Die Gesamtüberlebenszeit wurde nicht signifikant verlängert.
- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse war in den beiden Studien nicht signifikant unterschiedlich. Die Nebenwirkungen von Nivolumab entsprachen in Ausprägung und Häufigkeit dem Spektrum von Nivolumab in anderen Indikationen.
- Der jetzige Vorschlag des IQWiG zum Zusatznutzen unterscheidet sich vom ersten Verfahren. Die medizinische Begründung mit fehlenden Daten zu Pat. mit ECOG PS 2 ist nicht nachvollziehbar.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Nivolumab auf der Skala von A (hoch) bis C (niedrig) diese Bewertung:
 - ESMO-MCBS v1.1 für Nivolumab: A

Anzumerken ist, dass sich die Bewertung auf die Gesamtstudienpopulation bezieht.

Nivolumab ist ein klinisch relevanter Standard in der adjuvanten Therapie des Ösophaguskarzinoms mit Resterkrankung nach präoperativer Radiochemotherapie. Allerdings ist dieser Vorteil aus heutiger Sicht (Ausführungen dazu siehe unten) auf die Patientengruppe mit Plattenepithel-Karzinom beschränkt.

2. Einleitung

Ösophaguskarzinome machen ca. 1% aller malignen Erkrankungen aus. In Deutschland werden jährlich ungefähr 5.500 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 1.600 Neuerkrankungsfälle bei Frauen diag-

nostiziert. Klinisch relevant ist die Unterscheidung zwischen Plattenepithel- und Adenokarzinomen, Tumorstadium und Lokalisation des Tumors (thorakal versus cervical) [1, 2]. Plattenepithelkarzinome machen 50% aller Krebserkrankungen der Speiseröhre aus.

Ca. 30-40% der Pat. befinden sich bei Erstdiagnose prinzipiell in einem resektablen Stadium. Insbesondere bei Pat. mit einem Plattenepithelkarzinom sind häufig Komorbiditäten zu beachten mit einer daraus resultierenden eingeschränkten funktionellen Operabilität. Das 5-Jahres-Überleben mit alleiniger Resektion liegt um 20%. Multimodale Konzepte verbessern bei lokal fortgeschrittenen Tumoren die Prognose, sie können aufgrund des grundsätzlich guten Ansprechens auf Chemo- und Strahlentherapie zudem einen Organerhalt ermöglichen.

3. Stand des Wissens

Die Therapie des lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinoms hat sich in den letzten Jahren gewandelt. Die Fragestellung entsprechend der Zulassung von Nivolumab beschränkt sich vor allem auf Pat. mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (Kategorie cT3/T4 resektabel oder Kategorie cN1-3), bei denen eine präoperative (neoadjuvante) Radiochemotherapie mit anschließender kompletter Resektion durchgeführt wurde. Im Anschluss an die Operation wurde vor der Zulassung von Nivolumab keine adjuvante Therapie empfohlen, da der Wert einer adjuvanten systemischen Chemotherapie nicht belegt war.

Nicht von der Zulassung erfasst sind Pat. mit Plattenepithelkarzinom, bei denen nach einer definitiven Radiochemotherapie keine Resektion erfolgte. Ebenfalls nicht erfasst sind Pat. mit Adenokarzinom des distalen Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs, die nach den Daten der MATTERHORN-Studie jetzt mit perioperativer Immunchemotherapie behandelt werden [3].

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

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

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

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

4. Dossier und Bewertung von Nivolumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entsprach der Situation vor Zulassung von Nivolumab.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie CheckMate 577 zum Vergleich von Nivolumab vs Placebo. Die Studie war international, deutsche Zentren waren beteiligt.

70% der Patient*innen hatten ein Adeno-, 30% ein Plattenepithelkarzinom.

Der erste Datenschnitt erfolgte am 3. Juli 2020, der finale Datenschnitt am 7. November 2024.

Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [4].

4. 3. Patienten-relevante Endpunkte

4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Pat. mit Ösophaguskarzinom. Die Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Im finalen Datenschnitt zeigt sich ein nominaler Unterschied zugunsten des Nivolumab-Arms mit Verlängerung des medianen Überlebens und Erhöhung der Überlebensrate nach 5 Jahren. Die Unterschiede sind jedoch statistisch nicht signifikant.

In der Subgruppenanalyse der Patienten mit Adenokarzinom (71% des Patientenkollektivs) zeigt sich mit einer Hazard Ratio von 0,92 (95% Konfidenzintervall 0,73-1,15) kein klinisch bedeutsamer Vorteil für die adjuvante Therapie mit Nivolumab. Zu beachten ist auch eine mögliche Abhängigkeit der Nivolumab-Wirksamkeit vom PD-L1 Expressionsstatus nach Combined Positive Score (CPS).

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Krankheitsfreies Überleben

Das krankheitsfreie Überleben (DFS) war primärer Studienendpunkt. Nivolumab führte zu einer signifikanten Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens mit einem Median von 21,3 vs 10,8 Monaten und zu einer Erhöhung der krankheitsfreien Überlebensrate nach 5 Jahren von 36,4 vs 28,7% im Kontrollarm. Dieser Unterschied ist stabil.

In der Subgruppe von Pat. mit Plattenepithelkarzinom wurde das mediane krankheitsfreie Überleben auf 29,7 vs 11,1 Monate verlängert (HR 0,635; p=0,0057).

4. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome

Daten zur Lebensqualität und zu Parametern des Patient-Reported Outcome wurden mittels FACT-E ermittelt. Hierbei zeigten sich in den verschiedenen Skalen werden in den Gesamtscores noch in den Subskalen signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Schwere Ereignisse im Grad ≥ 3 traten etwa gleich häufig im Nivolumab- und im Kontrollarm auf mit 41,4 vs 36,5%. Nebenwirkungen aller Schweregrade, die unter Nivolumab häufiger als im Kontroll-Arm und bei mehr als 5% der Patient*innen auftraten, waren Fatigue, Pruritus, Exanthem, Hypothyreose, Übelkeit, Hyperthyreose und Arthralgie. Das Sicherheitsprofil der adjuvanten Behandlung mit Nivolumab zeigte auch nach längerer Nachbeobachtung eine gute Verträglichkeit [5].

Die Rate von Therapieabbrüchen war unter Nivolumab gegenüber Placebo höher mit 13,9 vs 6,2%.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG kommt zum Vorschlag „Zusatznutzen nicht belegt“. Hier unterscheidet er sich

von dem Vorschlag aus dem IQWiG-Bericht im ersten Verfahren mit ‚Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen‘. Es entsteht der Eindruck, dass der aktuelle Vorschlag dadurch begründet ist, dass Daten zu Pat. im ECOG PS 2 fehlen. Hierzu hat sich die Datenlage allerdings zwischen 2022 und 2025 nicht geändert. Medizinisch ist diese Argumentation nicht schlüssig. Die Chemoradiotherapie mit einer Strahlentherapie-Dosierung von 41,4 bis 54 Gy in Kombination mit Chemotherapie unter Einsatz von Kombinationen aus Carboplatin / Paclitaxel, Cisplatin / Docetaxel oder Cisplatin / 5-FU ist sehr belastend, auch die anschließende Operation. Die Belastung ist nicht zuletzt in der sehr hohen Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im Placebo-Arm erkennbar. Entsprechend fokussiert dieses Therapiekonzept auf Pat. in gutem Allgemeinzustand.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Nivolumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die kurative Therapie eine Einteilung von A (hoch) bis C (niedrig) vor [6].

ESMO-MCBS v1.1 für Nivolumab: A

6. Klinische Bewertung des Nutzens

Nivolumab wird nicht in Kombination mit anderen ‚neuen‘ Arzneimitteln eingesetzt.

7. Ausmaß des Zusatznutzens

Die Therapie des lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinoms in kurativer Intention hat sich in den letzten Jahren verändert, die Prognose wird kontinuierlich besser. Die jetzigen Therapiekonzepte entsprechen nicht mehr vollständig der Ausgangslage zu Beginn der Studie CheckMate 577 zur adjuvanten Therapie mit Nivolumab. In CheckMate 577 war der primäre Endpunkt mit einer signifikanten Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens erreicht worden. Nivolumab reduzierte insbesondere die Rate an Fernrezidiven. Zu diskutieren sind:

Zielpopulation

Beim Adenokarzinom des Ösophagus hat sich in den letzten Jahren auf der Grundlage der ESOPEC-Studie das Konzept der prä-/perioperativen Systemtherapie durchgesetzt [7], jetzt mit Einsatz der kombinierten Immunchemotherapie [3]. Damit haben die CheckMate 577 Ergebnisse für das Kollektiv der Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus keine praktische Relevanz mehr und sind noch dazu in diesem Studien-Subkollektiv hinsichtlich des Gesamtüberleben negativ.

Ebenfalls nicht eingeschlossen wurden Pat., bei denen die Chemoradiotherapie als definitive Therapie ohne anschließende Operation durchgeführt wurde. Das betrifft insbesondere Pat. mit Lokalisation des Karzinoms im oberen Drittel des Ösophagus.

Biomarker

Die Expression von PD-L1 hat einen Einfluss auf das Ansprechen auf Immuncheckpoint-Inhibitoren beim metastasierten Ösophaguskarzinom. Diese Beobachtung trifft auch auf die adjuvante Situation in CheckMate 577 zu.

Endpunkte

Der Endpunkt des krankheits- oder des ereignisfreien Überlebens ist geeignet, um den Einfluss des zu prüfenden Arzneimittels zu evaluieren. Nivolumab führt nicht zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, auch nicht in der Subgruppe der Pat. mit Plattenepithelkarzinom (HR 0,723; KI 0,508 – 1,028). Hier kann der häufigere Einsatz von Immunecheckpoint-Inhibitoren in der Folgetherapie bei Pat. im Kontrollarm eine Rolle spielen (Seite 200 im Modul 4).

Weitere Analysen

In einer Real-World-Analyse zeigte sich erstmals ein signifikanter Überlebensvorteil für adjuvantes Nivolumab im Vergleich zu alleiniger Standardtherapie nach neoadjuvanter CRT und Resektion. Verglichen wurden die Daten von 333 Nivolumab-Pat. aus dem Niederländischen Krebsregister im Zeitraum 2020 – 2023 mit 486 historischen Kontrollen [8]. Bei diesen Pat. mit nicht-metastasiertem Ösophagus- oder gastroösophagealem Übergangskarzinom (GEJ), Resterkrankung nach neoadjuvanter Radiochemotherapie (nCRT) und Resektion führte die Therapie mit Nivolumab zu einer 2-Jahres-Überlebensrate von 66,8% vs 58,8% (HR 0,75; p=0,024). Diese erste Real-World-Analyse zeigt, dass die adjuvante Therapie mit Nivolumab auch außerhalb klinischer Studien mit einem signifikanten Gesamtüberlebensvorteil assoziiert ist. Einschränkend sind begrenzte Nachbeobachtungszeit und Zahl der Ereignisse, so dass die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren und durch längere Follow-up-Analysen in den kommenden Jahren zu bestätigen sind.

Nivolumab bleibt ein klinisch relevanter Standard in der adjuvanten Therapie von Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus mit Resterkrankung nach präoperativer Radiochemotherapie.

8. Literatur

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

Stellungnehmer

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Dirk Arnold (Asklepios Tumorzentrum Hamburg), Prof. Dr. Florian Lordick (Universitätsklinikum, Universitäres Krebszentrum Leipzig UCCL, Leipzig), Prof. Dr. Dominik Modest (Charité Comprehensive Cancer Center, Berlin), Prof. Dr. Markus Möhler (Universitätsmedizin Mainz, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Gastroenterologische Onkologie, Mainz) und Prof. Dr. Michael Quante (Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Innere Medizin II, Gastrointestinale Onkologie, Freiburg) erarbeitet.