

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

22. Dezember 2021

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

**Nivolumab
(Adenokarzinom des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs,
nach Vorbehandlung)**

veröffentlicht am 1. Dezember 2021
Vorgangsnummer 2021-09-01-D-728
IQWiG Bericht Nr. 1249

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. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Diese frühe Nutzenbewertung von Nivolumab (Opdivo®) betrifft eine weitere Indikation zum Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren beim Ösophaguskarzinom. Nivolumab ist zur adjuvanten Therapie von Patient*innen mit Karzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und pathologischer Resterkrankung nach vorangegangener neoadjuvanter Radiochemotherapie indiziert. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

| Subpopulationen | G-BA | Pharmazeutischer Unternehmer | | IQWiG | |
|-----------------|------------------------|------------------------------|--------------------|--------------|--------------------|
| | ZVT | Zusatznutzen | Ergebnissicherheit | Zusatznutzen | Ergebnissicherheit |
| - | Beobachtendes Abwarten | beträchtlich | Hinweis | gering | Hinweis |

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ entspricht den Leitlinien und der Stellungnahme der Fachgesellschaften im Rahmen der frühen Einbindung in die Beratungen des G-BA.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie CheckMate 577. Die Randomisierung erfolgt 2:1 zugunsten des Nivolumab-Arms.
- Nivolumab führte gegenüber Placebo zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens (HR 0,67; Median 12 Monate) und zu einer Erhöhung der krankheitsfreien Überlebensrate nach 18 Monaten auf 53,9% im Nivolumab- vs 40,4% im Placebo-Arm. Die signifikanten Unterschiede im krankheitsfreien Überleben fanden sich unabhängig von der Histologie (Adeno- oder Plattenepithelkarzinom) oder der PD-L1-Expression (TPS <1 oder ≥1%), das Ausmaß des Effektes war größer bei Plattenepithelkarzinomen und größer bei hoher PD-L1-Expression.
- Die aktuelle Auswertung mit einer längeren Nachbeobachtungszeit von 32,2 Monaten bestätigt die Daten. Der Median des krankheitsfreien Überlebens lag bei 13 Monaten, das Risiko für Fernmetastasen wurde um 29% reduziert. Die längere Nachbeobachtung bestätigt auch die Ergebnisse in den Subgruppen einschl. der Patient*innen mit Adenokarzinom und mit Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs.
- Die Lebensqualität wurde durch die adjuvante Therapie nicht verschlechtert.
- Die Nebenwirkungen entsprachen in Ausprägung und Häufigkeit dem Spektrum von Nivolumab in anderen Indikationen.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Nivolumab auf der Skala von A (hoch) bis C (niedrig) diese Bewertung:
- ESMO-MCBS v1.1 für Nivolumab: A

Nivolumab ist ein neuer, klinisch relevanter Standard in der adjuvanten Therapie von Karzinomen des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs mit pathohistologisch nachgewiesener Resterkrankung nach präoperativer Radiochemotherapie.

2. Einleitung

Ösophaguskarzinome machen ca. 1% aller malignen Erkrankungen aus [1]. In Deutschland werden jährlich ungefähr 5.500 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 1.600 Neuerkrankungsfälle bei Frauen diagnostiziert. Klinisch relevant ist die Unterscheidung zwischen Plattenepithel- und Adenokarzinomen, Tumorstadium und Lokalisation des Tumors (thorakal versus cervical) [2, 3]. Plattenepithelkarzinome machen 50% aller Krebserkrankungen der Speiseröhre aus.

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

3. Stand des Wissens

Plattenepithelkarzinom des Ösophagus

Bei intrathorakaler Lokalisation des Tumors empfiehlt die S3-Leitlinie Ösophaguskarzinom: „Beim operablen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (Kategorie cT3/T4 resektabel oder Kategorie cN1-3) soll eine präoperative (neoadjuvante) Radiochemotherapie mit anschließender kompletter Resektion durchgeführt werden.“ (s. Abb. 1) [2]. Im Anschluss an die erfolgte Operation wird keine adjuvante Therapie empfohlen, da der Wert einer adjuvanten systemischen Chemotherapie nicht belegt ist.

Als Therapiealternative führt die S3-Leitlinie Ösophaguskarzinom aus: „Eine definitive Radiochemotherapie soll unabhängig von der histologischen Entität des Ösophaguskarzinoms erfolgen, wenn der Tumor im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz als chirurgisch/endoskopisch nicht resektabel erachtet wird oder wenn ein Patient funktionell nicht operabel ist bzw. die Operation nach ausführlicher Aufklärung ablehnt.“ [2]. Somit sollte in der Tumorkonferenz über eine definitive Radiochemotherapie als Alternative zur chirurgischen Resektion nach präoperativer Radiochemotherapie auf dem Boden aller klinischen Faktoren und des Patientenwunsches diskutiert werden.

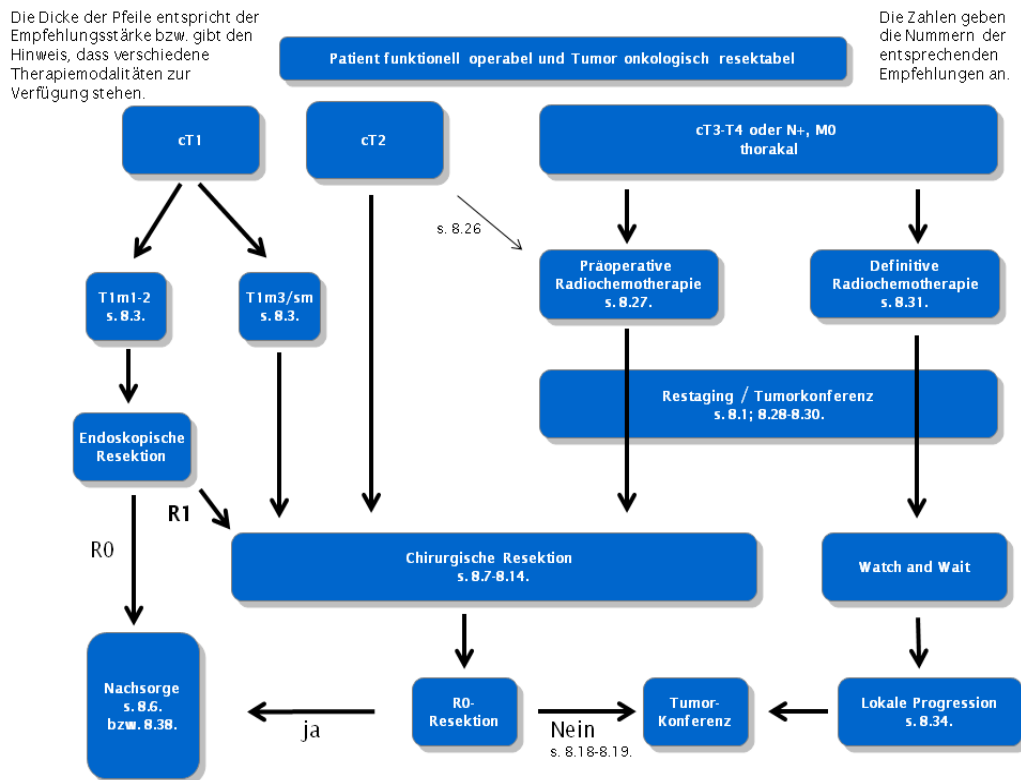
Bei zervikalen (fast immer Plattenepithel-) Karzinomen des Ösophagus gilt eine definitive Radiochemotherapie als Standardtherapie [4, 5, 6]. Zu berücksichtigen ist, dass Resektionen bis an den oberen Ösophagussphinkter mit einer hohen Komplikationsrate und postoperativen Störungen wie Anschluckstörung,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

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

Die Fragestellung begrenzt die adjuvante Therapie auf Patienten mit reseziertem Ösophaguskarzinom. Eine neuere Option ist auch, auf eine chirurgische Resektion zunächst zu verzichten. Bei diesem Vorgehen wird nach Chemoradiotherapie (Dosis der Radiatio 50,4 Gy) zunächst abgewartet, wenn bei einer Abschlusskontrolle ca. 12 Wochen nach Ende der Bestrahlung mittels CT und Endoskopie einschl. Biopsien in der ehemaligen Tumorregion eine klinisch komplette Remission gesichert ist. Danach müssen kurzfristige Kontrollen (alle 8 Wochen) erfolgen, um bei einer isoliert lokalen Tumorprogression durch eine Salvage-Operation die Möglichkeit für eine Kuration zu erhalten.

Ein Therapiealgorithmus für das lokal begrenzte Plattenepithelkarzinom ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Therapiealgorithmus bei funktionell operablen und onkologisch resektablen Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus [2]

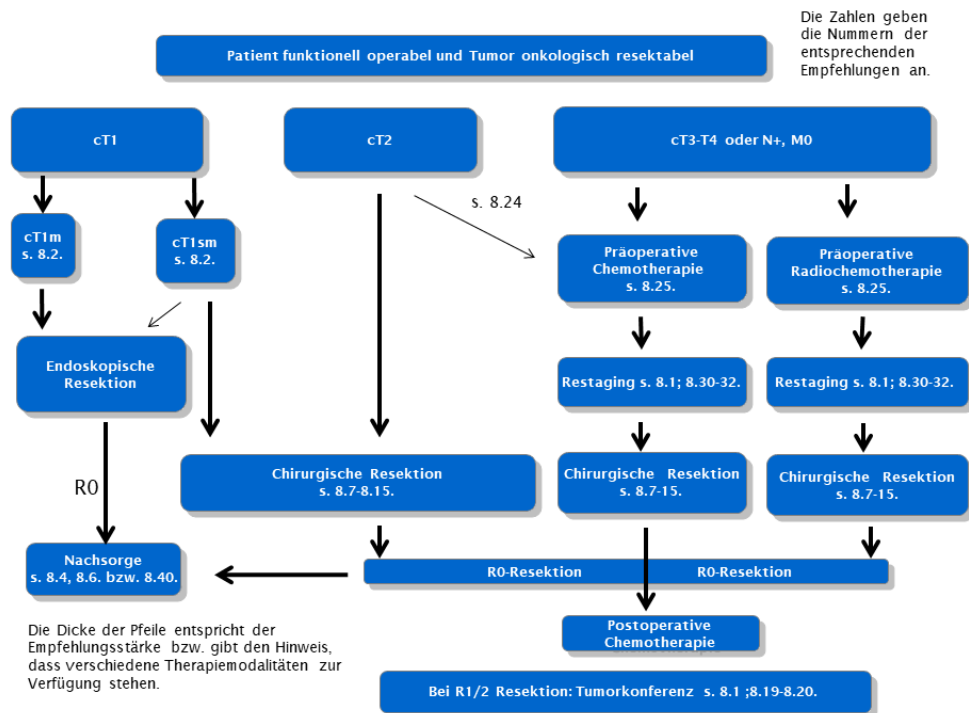


Im Anschluss an die definitive Radiochemotherapie wird keine weitere Therapie empfohlen. Der Wert einer adjuvanten systemischen Chemotherapie ist nicht belegt. Die adjuvante Chemotherapie wird beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nicht empfohlen.

Adenokarzinom des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs (AEG)

Beim operablen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenem Adenokarzinom des Ösophagus oder des ösophagogastralen Übergangs (Kategorie cT3/T4 resektabel oder Kategorie cN1-3) soll eine perioperative Chemotherapie (Gabe der Chemotherapie prä- und postoperativ) oder eine präoperative (neoadjuvante) Radiochemotherapie durchgeführt werden [2, 3].

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



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

Für eine definitive Chemoradiotherapie ist eine Strahlendosis von 50,4 Gy anzustreben. Höhere Dosen verbessern nach jüngsten Daten einer niederländischen Phase-III-Studie (ARTDECO) weder beim Plattenepithel- noch beim Adenokarzinom die lokale Tumorkontrolle oder das Gesamtüberleben [13]. Hinsichtlich der Chemotherapie innerhalb der kombinierten Chemoradiotherapie spricht die Datenlage für eine Kombination aus Platin und Fluoropyrimidin oder für Carboplatin/Paclitaxel bei niedriger Toxizität [14]. Carboplatin/Paclitaxel wurde auch in der ARTDECO-Studie eingesetzt [13]. In einer französischen Phase-III-Studie zeigte sich eine vergleichbare Wirksamkeit für eine Kombination aus Oxaliplatin und 5-FU (FOLFOX Schema) gegenüber der Standardkombination Cisplatin und 5-FU in Verbindung mit einer definitiven Radiotherapie [15]. Inwieweit die in der neoadjuvanten Therapie gut belegte Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel auch für die definitive Radiochemotherapie geeignet ist, bleibt derzeit offen. Die Durchführbarkeit in Kombination mit 50,4 Gy ist allerdings besser als mit Carboplatin/Paclitaxel [13]. In der präoperativen Chemoradiotherapie ist die Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel ein Standard (CROSS-Studie). Zusätzlich ist die Kombination aus Cisplatin und Docetaxel durch prospektive Phase II oder Phase-III-Studie gut abgesichert.

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

Bei Patienten mit Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs der Kategorie \geq T3 oder N+ ist die perioperative Chemotherapie eine weitere evidenzbasierte und gut etablierte Therapieoption. Eine perioperative Chemotherapie bestehend aus Anthrazyklin, Platinderivat und einem Fluoropyrimidin (Epirubicin, Cisplatin und 5-FU, ECF) galt aufgrund der Daten der MAGIC-Studie lange Zeit als perioperative Standardtherapie [16]. Aktuellere Daten belegen jedoch, dass eine Chemotherapie nach dem FLOT-Schema (5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin/Docetaxel) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen AEG

oder Magenkarzinomen (\geq T2 und/oder cN+) einer Kombination aus ECF oder Epirubicin, Cisplatin und Capecitabin (ECX) überlegen ist. FLOT führte zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien (Hazard Ratio 0,75) und des Gesamtüberlebens (HR 0,77 (0,63-0,94), $p=0,012$). Dieser Effekt zeigte sich konsistent über alle relevanten Subgruppen wie Alter, histologischer Subtyp und Lokalisation. Die Rate an perioperativen Komplikationen war in beiden Armen vergleichbar [17].

In diesem Therapiestandard ist die Chemotherapie sowohl präoperativ als auch adjuvant nach erfolgter R0-Resektion etabliert.

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

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

Nach einer kurativ intendierten Therapie des Ösophaguskarzinoms mit präoperativer Radiochemotherapie gefolgt von OP schließt sich nach einer R0 Resektion die Nachsorge an. Die Nachsorge erfolgt in der Regel symptom-orientiert. In Nachfolgeuntersuchungen sollen Funktionsstörungen entdeckt, der Ernährungszustand überprüft und die Notwendigkeit einer psychosozialen Unterstützung evaluiert werden.

Beim metastasierten Ösophaguskarzinom sind Immuncheckpoint-Inhibitoren wirksam. Zugelassen ist Nivolumab beim Plattenepithelkarzinom nach Vorbehandlung mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-haltigen Kombinationschemotherapie [20]. In der Nutzenbewertung wurde der Zusatznutzen als „gering“ festgelegt. Weiterhin ist Nivolumab in der palliativen Erstlinientherapie zugelassen beim Adenokarzinom des Ösophagus und des ösophago-gastralen Übergangs in Kombination mit einer Fluoropyrimidin und Platin-basierten Chemotherapie bei Patienten, deren Tumoren PD-L1 exprimieren (kombinierter positiver Score CPS \geq 5).

Jetzt liegen Daten zur Wirksamkeit dieses Immuncheckpoint-Inhibitors in der adjuvanten Situation vor. Ergebnisse sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst.

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

| Studie ¹ | Patienten | Kontrolle | Neue Therapie | N ¹ | KFÜ ² HR ³ | ÜL ⁴ HR ³ |
|-----------------------|---|-----------|--------------------------|---------------------------|--|------------------------------------|
| CheckMate 577 [21] | adjuvant, nach neoadjuvanter Radiochemotherapie | Placebo | Nivolumab über 1 Jahr | 794 (2:1) ⁵ | 10,4 vs 22,4 ⁶ 0,67 ⁷ p < 0,0001 | n.a. vs n.a. ⁸ |

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

Auf der Basis dieser Daten wurde Nivolumab im Mai 2021 von der FDA und im August 2021 von der EMA für die adjuvante Therapie des Ösophaguskarzinoms nach systemischer Vortherapie zugelassen.

Von der American Society of Medical Oncology (ASCO) wurde die adjuvante Therapie mit Nivolumab in einer „rapid communication“ empfohlen [25]. Der Empfehlungsgrad ist als hoch (strong) ausgewiesen, die Evidenz wurde als moderat (moderate) beurteilt.

4. Dossier und Bewertung von Nivolumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht den Leitlinien und der Beratung des G-BA seitens der Fachgesellschaften.

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 zweite explorative Datenschnitt am 18. Februar 2021.

Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [21].

4. 3. Patienten-relevante Endpunkte

4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patient*innen mit Ösophaguskarzinom. Die Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Für die Auswertung der Gesamtüberlebenszeit lag zum Zeitpunkt des Datenschnitts keine ausreichende Zahl von Ereignissen für eine Auswertung vor.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Krankheitsfreies Überleben

Das krankheitsfreie Überleben (DFS) war primärer Studienendpunkt. Nivolumab führte zu einer signifikanten Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens mit einem Median von **22,4** vs **10,4** Monaten und zu einer Erhöhung der krankheitsfreien Überlebensrate nach 18 Monaten von **53,9** vs **40,4**%. Hier zeigten sich keine Unterschiede zwischen potenziell relevanten Parametern wie Histologie oder PD-L1-Expression nach Tumor Proportion Score (TPS), siehe Abbildung 3.

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

| Subgroup | No. of Patients | Median Disease-free Survival | | Unstratified Hazard Ratio (95% CI) |
|---|-----------------|------------------------------|---------|------------------------------------|
| | | Nivolumab <i>mo</i> | Placebo | |
| Overall | 794 | 22.4 | 11.0 | 0.70 (0.58–0.86) |
| Age | | | | |
| <65 yr | 507 | 24.4 | 10.8 | 0.65 (0.51–0.84) |
| ≥65 yr | 287 | 17.0 | 13.9 | 0.80 (0.57–1.12) |
| Sex | | | | |
| Male | 671 | 21.4 | 11.1 | 0.73 (0.59–0.91) |
| Female | 123 | Not reached | 11.0 | 0.59 (0.35–1.00) |
| Race | | | | |
| White | 648 | 21.3 | 10.9 | 0.71 (0.57–0.88) |
| Asian | 117 | 24.0 | 10.2 | 0.70 (0.41–1.22) |
| Black | 9 | 14.4 | 8.3 | 0.43 (0.06–3.06) |
| Other | 20 | Not reached | 14.1 | 0.48 (0.11–2.02) |
| Region | | | | |
| Asia | 106 | 24.0 | 14.3 | 0.78 (0.43–1.41) |
| Other | 688 | 21.4 | 11.0 | 0.69 (0.56–0.86) |
| ECOG performance-status score | | | | |
| 0 | 464 | 29.4 | 11.1 | 0.73 (0.56–0.96) |
| 1 | 330 | 17.0 | 10.9 | 0.66 (0.48–0.89) |
| Disease stage at initial diagnosis | | | | |
| II | 278 | 34.0 | 13.9 | 0.72 (0.51–1.02) |
| III | 514 | 19.4 | 8.5 | 0.68 (0.53–0.88) |
| Tumor location at initial diagnosis | | | | |
| Esophagus | 462 | 24.0 | 8.3 | 0.61 (0.47–0.78) |
| Gastroesophageal junction | 332 | 22.4 | 20.6 | 0.87 (0.63–1.21) |
| Histologic type | | | | |
| Adenocarcinoma | 563 | 19.4 | 11.1 | 0.75 (0.59–0.96) |
| Squamous-cell carcinoma | 230 | 29.7 | 11.0 | 0.61 (0.42–0.88) |
| Tumor-cell PD-L1 expression | | | | |
| ≥1% | 129 | 19.7 | 14.1 | 0.75 (0.45–1.24) |
| <1% | 570 | 21.3 | 11.1 | 0.73 (0.57–0.92) |
| Indeterminate or could not be evaluated | 95 | Not reached | 9.5 | 0.54 (0.27–1.05) |

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

Unerwünschte Ereignisse im Grad 3/4 traten gleich häufig im Nivolumab- und im Kontrollarm auf, **20** vs **20%**, mit Bezug auf die Studienmedikation lag die Rate bei **8** vs **3%**. Nebenwirkungen aller Schweregrade, die unter Nivolumab häufiger als im Kontroll-Arm und bei mehr als 5% der Patient*innen auftraten, waren Fatigue (17%), Pruritus (10%), Exanthem (10%), Hypothyreose (9%), Übelkeit (7%) Hypertyreose (9%) und Arthralgie (5%).

Die Rate von Therapieabbrüchen war unter Nivolumab höher, **13** vs **8%**.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist methodisch und inhaltlich weitgehend nachvollziehbar. Er wurde ohne die Beteiligung von Patientenvertretern erstellt.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Nivolumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die kurative Therapie eine Einteilung von A (hoch) bis C (niedrig) vor [22, 23].

ESMO-MCBS v1.1 für Nivolumab: A

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Für Nivolumab ist es die zweite Indikation beim Ösophaguskarzinom, hier für die adjuvante Therapie. Der primäre Endpunkt wurde mit einer signifikanten Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens erreicht. Nivolumab reduzierte insbesondere die Rate an Fernrezidiven (29% vs. 39%). Patienten mit Karzinomen beider Histologien profitierten signifikant (HR=0,61 für Plattenepithelkarzinome, HR=0,75 für Adenokarzinome). Die Ergebnisse einer Wirksamkeit von Nivolumab in dieser Indikation sind plausibel, nachdem Nivolumab seine Wirksamkeit in der metastasierten Situation und auch Pembrolizumab eine Wirksamkeit in dieser Indikation zeigte [20].

Im Namen aller weltweiten Ko-Autoren konnte Prof. Markus Möhler aus Mainz auf dem ESMO September 2021 die weiteren ganz aktuellen Ergebnisse mit längerem medianen Follow-up für 32,2 Monate präsentieren [24]. Die Daten lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

- Die adjuvante Therapie mit Nivolumab zeigte weiterhin eine klinisch bedeutsame Wirksamkeit mit längerer Nachbeobachtung,
- Die längere Nachbeobachtung zeigte außerdem statistisch richtungsweisend sich verbessernde Hazard Ratios für das DFS aller Patienten und DFS in mehreren Untergruppen hin, einschließlich Patienten mit GEJ-Krebs und Adenokarzinom, und für das Fernmetastasen-freie Überleben DMFS.
- Es zeigte sich eine 13-monatige Verbesserung des medianen Fernmetastasen-freien Überlebens (DMFS) und eine 29%ige Verringerung des Risikos eines Fernrezidivs oder -todes.
- Die Häufigkeit der Nebenwirkungen entsprach früheren Ergebnissen.
- Es wurden keine neuen Sicherheitssignale identifiziert.

Die Ergebnisse zeigen auch, dass die Immuntherapie gut durchführbar ist und die Lebensqualität der Patienten gegenüber Placebo nicht verschlechtert.

Zu diskutieren sind:

Kontrollarm

Nach präoperativer RCT und OP bestand bisher keine Indikation zur adjuvanten Therapie. Entsprechend ist die zweckmäßige Vergleichstherapie des beobachtenden Abwartens korrekt.

Das DFS im Kontrollarm erscheint mit einem Median von 10,4 Monaten kurz. In einer bisher nur als Kongressbeitrag publizierten Registerstudie aus den Niederlanden betrug das OS für Patienten mit Tumorstadium nach CRT ohne Nachbehandlung median 19,2 Monate (Pape, ASCO 2021). Das ungünstige DFS in der CheckMate 577 Studie könnte an der negativen Patientenselektion der Studie liegen. Auffällig ist ein hoher Anteil von Hochrisikopatienten mit fehlendem Downsizing (ypT3-4) oder anhaltend

positiven Lymphknoten (ypN+) von nahezu 60%. Diese Daten liegen aus der niederländischen Studie bisher nicht vor.

TPS Score

Die Expression von PD-L1 hat einen Einfluss auf das Ansprechen auf Immuncheckpoint-Inhibitoren beim metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus. Diese Beobachtung trifft nicht auf die adjuvante Situation in CheckMate 577 zu. Das Ergebnis unterschied sich nicht zwischen PD-L1 positiven (HR 0,75) oder negativen Tumoren (HR 0,73). Allerdings ist zu berücksichtigen, dass für die Beurteilung teilweise Ergebnisse der Biopsie vor Chemoradiotherapie ausgewertet wurden (TPS score \geq 1% oder $<$ 1%).

Endpunkte

Der Endpunkt des krankheits- oder des ereignisfreien Überlebens ist geeignet, um den Einfluss des zu prüfenden Arzneimittels zu evaluieren. Er ist als Endpunkt sowohl bei der Zulassung als auch bei der Nutzenbewertung anerkannt.

Offen ist der Einfluss von Nivolumab auf die Gesamtüberlebenszeit. In diese Berechnung geht auch der Einfluss eines möglichen Einsatzes von Nivolumab oder anderer Immuntherapien im Fall des Rezidivs ein. Diese Daten stehen aus und werden erst ausgewertet, wenn eine ausreichende Zahl von Ereignissen eingetreten ist. Obwohl in der CheckMate 577 Studie bisher keine Daten zum Gesamtüberleben berichtet wurden, hat die Europäische Kommission im September 2021 eine Zulassung für die adjuvante Immuntherapie mit Nivolumab für beide histologische Typen erteilt.

Im Namen aller weltweitem Ko-Autoren konnte Prof. Markus Möhler aus Mainz auf dem ESMO September 2021 die weiteren ganz aktuellen Ergebnisse mit längerem medianen Follow-up für 32,2 Monate präsentieren:

Zusammenfassend lässt sich hier sagen, dass

- adjuvant Nivolumab weiterhin eine klinisch bedeutsame Wirksamkeit mit längerer Nachbeobachtung zeigte.
- Die längere Nachbeobachtung zeigt außerdem statistisch richtungsweisend sich verbessernde Hazard Ratios für das DFS aller Patienten und DFS in mehreren Untergruppen hin, einschließlich Patienten mit GEJ-Krebs und Adenokarzinom, und für das fernmetastasenfreie Überleben DMFS.
- Es zeigt sich 13-monatige Verbesserung des medianen fernmetastasenfreien Überlebens (DMFS) und eine 29%ige Verringerung des Risikos eines Fernrezidivs oder -todes mit Nivo.
- Die Häufigkeit der Nebenwirkungen entsprach früheren Ergebnissen.
- es wurden keine neuen Sicherheitssignale identifiziert

Nivolumab ist damit ein neuer, klinisch relevanter Standard in der adjuvanten Therapie von Nivolumab von Karzinomen des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs mit Resterkrankung nach präoperativer Radiochemotherapie, unabhängig von Histologie und PD-L1-Expression.

7. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2015 - 2016, Häufigkeiten und Trends: Ösophagus, 12. Ausgabe 2020; 28 – 30.
2. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Dezember 2018. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/021-023OL.html>
3. Stahl M et al.: Ösophaguskarzinom, Onkopedia, April 2021. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom/@@guideline/html/index.html>
4. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M et al.: Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. N Engl J Med 326:1593–1598, 1992. DOI: [10.1056/NEJM199206113262403](https://doi.org/10.1056/NEJM199206113262403)
5. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A et al.: Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. JAMA 281:1623–1627, 1999. DOI: [10.1001/jama.281.17.1623](https://doi.org/10.1001/jama.281.17.1623)
6. Al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A et al.: Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study. J Clin Oncol 15:277–284, 1997. DOI: [10.1200/JCO.1997.15.1.277](https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.1.277)
7. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N et al.: Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. J Clin Oncol 23:2310–2317, 2005. DOI: [10.1200/JCO.2005.00.034](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.00.034)
8. Stahl M, Wilke H, Stuschke M et al.: Clinical response to induction chemotherapy predicts local control and long-term survival in multimodal treatment of patients with locally advanced esophageal cancer. J Cancer Res Clin Oncol 131:67–72, 2005. DOI: [10.1007/s00432-004-0604-5](https://doi.org/10.1007/s00432-004-0604-5)
9. Bedenne L, Michel P, Bouché O et al.: Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. J Clin Oncol 25:1160–1168, 2007. DOI: [10.1200/JCO.2005.04.7118](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.7118)
10. Nimptsch U, Mansky T: Hospital volume and mortality for 25 types of inpatient treatment in German hospitals: observational study using complete national data from 2009 to 2014. BMJ Open 7:e016184, 2017. DOI: [10.1136/bmjopen-2017-016184](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016184)
11. Karran A, Blake P, Chan D, Reid TD, Davies IL, Kelly M et al.: Propensity score analysis of oesophageal cancer treatment with surgery or definitive chemoradiotherapy. Br J Surg. 101:502–510, 2014. DOI: [10.1002/bjs.9437](https://doi.org/10.1002/bjs.9437)
12. Chang DT, Chapman C, Shen J, Su Z, Koong AC: Treatment of esophageal cancer based on histology: a surveillance epidemiology and end results analysis. Am J Clin Oncol 32:405–410, 2009. DOI: [10.1097/COC.0b013e3181917158](https://doi.org/10.1097/COC.0b013e3181917158)
13. Hulshoff MCM, Geijsen D, Rozema T, Opendijk V, Buijsen J, Jost N et al.: A randomized controlled phase III multicenter study on dose escalation in definitive chemoradiation for patients with locally advanced esophageal cancer: ARTDECO study. J Clin Oncol Januar 2020;38(suppl 4): Abstract 281, 2020. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.281
14. Honing J, Smit JK, Muijs CT, Burgerhof JGM, de Groot JW, Paardekooper G et al.: A comparison of carboplatin and paclitaxel with cisplatin and 5-fluorouracil in definitive chemoradiation in esophageal cancer patients. Ann Oncol 25:638–643, 2014. DOI: [10.1093/annonc/mdt589](https://doi.org/10.1093/annonc/mdt589)
15. Conroy T, Galais M-P, Raoul J-L, Bouché O, Gourgou-Bourgade S, Douillard J-Y et al.: Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. Lancet Oncol 15:305–314, 2014. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)70028-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70028-2)
16. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJH, Nicolson M et al.: Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med 355:11–20, 2006. DOI: [10.1056/NEJMoa055531](https://doi.org/10.1056/NEJMoa055531)
17. Al-Batran S, Homann N, Pauligk C, Goetze T, Meiler J, Kasper S et al.: Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine

- plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. Lancet 393:1948-1957, 2019. DOI: [10.1016/S0140-6736\(18\)32557-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32557-1)
18. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer H-J, Riera-Knorrenschild J et al.: Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. J Clin Oncol 27:851–856, 2009. DOI: [10.1200/JCO.2008.17.0506](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.0506)
 19. Klevebro F, Alexandersson von Döbeln G, Wang N, Johnsen G, Jacobsen A-B, Friesland S et al.: A randomized clinical trial of neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction. Ann Oncol 27:660–667, 2016. DOI: [10.1093/annonc/mdw010](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw010)
 20. Kato K, Cho B, Takahashi M, Okada M, Lin C, Chin K, u.a. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase III trial. Lancet Oncol. November 20:1506-1517, 2019. DOI:[10.1016/S1470-2045\(19\)30626-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30626-6)
 21. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, van Cutsem E, u.a. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer. N Engl J Med 384:1191-1203, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2032125](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032125)
 22. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
 23. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)
 24. Moehler M, Ajani JA, Kuzdzal J et al.: Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer (EC/GEJC) following neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT): 14-month follow-up of CheckMate 577. Ann Oncol 32 (suppl_5): S1040-S1075. DOI: 10.1016/annonc/annonc708. <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/adjuvant-nivolumab-in-resected-esophageal-or-gastroesophageal-junction-cancer-ec-gejc-following-neoadjuvant-chemoradiotherapy-crt-14-month-fo>
 25. Shah MA, Hofstetter WL, Kennedy EB et al.: Immunotherapy in Patients With Locally Advanced Esophageal Carcinoma: ASCO Treatment of Locally Advanced Esophageal Carcinoma Guideline Rapid Recommendation Update. J Clin Oncol 39:3182-2184, 2021. DOI: [10.1200/JCO.21.01831](https://doi.org/10.1200/JCO.21.01831)

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Salah Al-Batran (Zentrum Krankenhaus Nordwest, Institut für klinisch-onkologische Forschung und Zentrum für gastrointestinale Tumore, Frankfurt), Prof. Dr. Dirk Arnold (Asklepios Tumorzentrum Hamburg), Prof. Dr. Hans Christiansen (MHH, Klinik für Strahlentherapie und Spezielle Onkologie, Hannover), PD Dr. Gunther Klautke, Klinik für Radioonkologie, Klinikum Chemnitz), Prof. Dr. F. Lordick (Universitätsklinikum, Universitäres Krebszentrum Leipzig UCCL, Leipzig), Prof. Dr. Sylvie Lorenzen (TU München, Klinikum rechts der Isar, München), Prof. Dr. Markus Möhler (Universitätsmedizin Mainz, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Gastroenterologische Onkologie, Mainz), Prof. Dr. Rainer Porschen (Kreiskrankenhaus Osterholz, Osterholz-Scharmbeck), PD Dr. Marianne Sinn (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg) und PD Dr. Peter Thuss-Patience (Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Berlin), erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

DEGRO Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten