



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Pembrolizumab (Änderung Anwendungsgebiet: Karzinom des
Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-
Expression ≥ 10 (CPS), Erstlinie, Kombination mit Platin- und
Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie)

Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom
des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-
Expression ≥ 1 , HER2-, Erstlinie, Kombination mit
Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Chemotherapie) (D-
1024)

Vom 20. Juni 2024

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	4
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
3.	Bürokratiekostenermittlung	30
4.	Verfahrensablauf	31
5.	Beschluss	33
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	47
B.	Bewertungsverfahren.....	48
1.	Bewertungsgrundlagen	48
2.	Bewertungsentscheidung	48

2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	48
2.2	Nutzenbewertung	48
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	49
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	50
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	54
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	55
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	55
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	57
5.1	Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH.....	57
5.2	Stellungnahme Eisai GmbH	68
5.3	Stellungnahme Astellas Pharma GmbH	75
5.4	Stellungnahme Amgen GmbH	84
5.5	Stellungnahme BeiGene Germany GmbH	90
5.6	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	95
5.7	Stellungnahme AIO_DGHO_DGVS.....	104
D.	Anlagen	131
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	131
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	146

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Pembrolizumab (Keytruda) wurde am 15. August 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Der Wirkstoff Pembrolizumab hat am 24. Juni 2021 die Zulassung für das neue Anwendungsgebiet „KEYTRUDA ist in Kombination mit einer Platin - und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2 -negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) angezeigt“ erhalten. Im Rahmen der Zulassungserweiterung vom 23. November 2023 zu dem vorliegend zu bewertenden neuen Anwendungsgebiet „Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-Expression \geq 1, HER2-, Erstlinie, Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Chemotherapie“ wurde die Fachinformation für Pembrolizumab u. a. dahingehend geändert, dass die Angaben im Abschnitt 4.1. zur Indikation „Ösophaguskarzinom“ mit Bezug auf das „HER2-negative Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs“ gestrichen und in das Anwendungsgebiet mit der Überschrift „Adenokarzinom des Magens oder des

gastroösophagealen Übergangs (gastroesophageal junction, GEJ)“ verschoben wurden.^[1] Die Feststellungen des Nutzenbewertungsbeschlusses vom 5. Mai 2022 ([Beschluss \(g-ba.de\)](https://www.g-ba.de)) zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, PD-L1- Expression ≥ 10 (CPS), Erstlinie, Kombination mit Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie) zur Teilpopulation b1) „Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-negativen Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score (CPS) ≥ 10); Erstlinientherapie“ werden mit dem vorliegenden Beschluss vom 20. Juni 2024 für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) aktualisiert bzw. bzgl. der Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression < 10 ergänzt. Dieser Zusammenhang wird in den Angaben zu dem Wirkstoff Pembrolizumab zum Anwendungsgebiet „Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, PD-L1- Expression ≥ 10 (CPS), Erstlinie, Kombination mit Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie“ mittels Fußnote klargestellt.

Am 23. Mai 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Verlegung des Zeitpunktes für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens für Pembrolizumab in dem Anwendungsgebiet „zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs“ nach § 35a Absatz 5b SGB V gestellt.

Der pharmazeutische Unternehmer erwartete für den Wirkstoff Pembrolizumab innerhalb des in § 35a Absatz 5b SGB V genannten Zeitraums für mehrere Anwendungsgebiete Zulassungserweiterungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten.

In seiner Sitzung am 6. Juli 2023 hat der G-BA dem Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V stattgegeben und verlegte den maßgeblichen Zeitpunkt für den Beginn der Nutzenbewertung und die Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung für das hier gegenständliche Anwendungsgebiet auf den Zeitpunkt von vier Wochen nach Zulassung des letzten Anwendungsgebiets der vom Antrag umfassten Anwendungsgebiete, spätestens sechs Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt. Die Zulassung des vom Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V umfassten letzten Anwendungsgebietes „zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms“ wurde innerhalb der 6-Monatsfrist erteilt.

Für das hier gegenständliche Anwendungsgebiet „zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs“ hat Pembrolizumab die Zulassungserweiterung als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) am 23. November 2023 erhalten. Entsprechend des Beschlusses vom 6. Juli 2023 begann die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Pembrolizumab in diesem neuen Anwendungsgebiet damit spätestens innerhalb von vier Wochen nach der am 11. Dezember 2023 erfolgten, zeitlich letzten Zulassung von Pembrolizumab in dem Anwendungsgebiet „zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms“, sowie 6 Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt, d.h. spätestens am 23. Februar 2024.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 29. Dezember 2023 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m.

[1] https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0117-epar-assessment-report-variation_en.pdf

5. Kapitel § 8 Absatz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zur Wirkstoffkombination Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab sowie einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie mit dem Anwendungsgebiet „zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. April 2024 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden 1 wurde in der Nutzenbewertung von Pembrolizumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (Keytruda) gemäß Fachinformation

Keytruda ist in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) angezeigt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20.06.2024):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

1 Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1); Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie:

- Cisplatin + Capecitabin
oder
- Oxaliplatin + Capecitabin
oder
- Cisplatin + S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil)
oder
- Cisplatin + 5-Fluorouracil (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)
oder
- Cisplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)
oder
- Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin
oder
- Epirubicin + Cisplatin + 5-Fluorouracil
oder
- Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin
oder
- Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil
oder
- Nivolumab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Kombinationschemotherapie (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (Combined Positive Score [CPS] \geq 5))
oder
- 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Epirubicin (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen

Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

zu 1. Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind neben Pembrolizumab Arzneimittel mit den Wirkstoffen Capecitabin, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, 5-Fluorouracil, Folinsäure, Mitomycin, Tegafur/Gimeracil/Oteracil und Nivolumab zugelassen.

Cisplatin ist über die Wirkstoffe Capecitabin, S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) und Docetaxel als Kombinationstherapie zugelassen. Oxaliplatin ist über den Wirkstoff Capecitabin als Kombinationstherapie zugelassen.

zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich die Strahlentherapie in Betracht. Patientinnen und Patienten, für welche die Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung angezeigt ist, stellen innerhalb der vom Anwendungsgebiet umschriebenen Patientengruppe Ausnahmefälle dar und werden im Rahmen der vorliegenden Fragestellung nicht betrachtet. Als Zielpopulation wird

von denjenigen Patientinnen und Patienten ausgegangen, für die in der Regel eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Der Einsatz der Strahlentherapie als palliative Therapieoption bleibt davon unberührt.

- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
- Tegafur/Gimeracil/Oteracil: Beschluss vom 20. Dezember 2012
 - Pembrolizumab: Beschluss vom 5. Mai 2022
 - Nivolumab: Beschluss vom 19. Mai 2022
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Es liegt eine gemeinsame schriftliche Äußerung der Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie und Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) vor.

Unter den unter Ziffer 1) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Für die vorliegende Therapiesituation werden in den Leitlinien verschiedene Platin- und Fluoropyrimidin-basierte Kombinationschemotherapien genannt. Demnach wird eine Platin- und Fluoropyrimidin-haltige Doublett- oder Triplett-Kombinationstherapie empfohlen. Bezogen auf die Platin-Komponente wird hierbei konkret auf Cisplatin und Oxaliplatin abgestellt. In Hinblick auf die Fluoropyrimidin-Komponente werden 5-Fluorouracil, Capecitabin und S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) genannt. Weiterhin wird bei Tumoren mit erhöhtem PD-L1 Combined Positive Score (CPS) der Einsatz der Immuncheckpoint-Inhibitoren Nivolumab oder Pembrolizumab zusammen mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-haltigen Kombination jeweils entsprechend ihrer Zulassung empfohlen.

Gemäß aktuellen Leitlinien und schriftlicher Äußerung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie ist für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs der HER2-Status entscheidend. Demnach stellt bei HER2-negativen Patientinnen und Patienten die Chemotherapie-Doublette aus einem Fluoropyrimidin (5-Fluorouracil oder Capecitabin) und einem Platinanalogon (Cisplatin oder Oxaliplatin) die Basis in der systemischen Erstlinientherapie dar, wobei die Lokalisation gastroösophagealer Übergang oder Magen keine entscheidende Rolle spielen. Die Wirkstoffe Oxaliplatin und Cisplatin seien hinsichtlich der Wirksamkeit mindestens als gleichwertig zu betrachten, wobei Oxaliplatin aufgrund seines besseren Sicherheits- und Nebenwirkungsprofils mehrheitlich eingesetzt werde. Bei PD-L1-positiven

Tumoren bilde die Hinzunahme eines Immuncheckpoint-Inhibitors den derzeitigen Standard in der Erstlinientherapie.

Mit Beschluss vom 19. Mai 2022 wurde in der Nutzenbewertung für Nivolumab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Kombinationschemotherapie für die Erstlinienbehandlung der HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 (Combined Positive Score [CPS] ≥ 5) exprimieren, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber FOLFOX (5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin) oder XELOX (Capecitabin + Oxaliplatin) festgestellt.

Bei der vorliegenden Zulassungsweiterung von Pembrolizumab wurde in der Fachinformation von Pembrolizumab die Indikation des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs aus dem Anwendungsgebiet „Ösophaguskarzinom“ in das zu bewertende Anwendungsgebiet „Adenokarzinom des Magens oder des GEJ“ verschoben². Infolgedessen ist Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie auch unter rein formellen Gesichtspunkten nicht als eine zugelassene Therapieoption im zu bewertenden Anwendungsgebiet von Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie zu berücksichtigen.

Die in Leitlinien und von den wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften genannten Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Doublett- oder Triplett-Kombinationstherapien umfassen sowohl zugelassene als auch für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassene Arzneimittel. Aus der vorliegenden Evidenz lässt sich nicht ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln gegenüber den im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse regelhaft vorzuziehen wäre. Die Voraussetzungen gemäß § 6 Abs. 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV), um ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen, liegen damit nicht vor.

Insgesamt bestimmt der G-BA daher die zugelassenen Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Doublett- oder Triplett-Kombinationstherapien sowie Nivolumab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Kombinationschemotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.

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

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2 https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0117-epar-assessment-report-variation_en.pdf

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet:

Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1); Erstlinientherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens die Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien Keynote 062, Keynote 590 und Keynote 859 vorgelegt und diese aufgrund der Ähnlichkeit der betrachteten Patientenpopulation mit CPS \geq 1, Intervention und des Studiendesigns zusätzlich als IPD-Metaanalyse aufbereitet.

Beschreibung der Studie Keynote 062

KEYNOTE 062 ist eine abgeschlossene, multizentrische randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum Vergleich von Pembrolizumab in Monotherapie gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie, bestehend aus Cisplatin + Capecitabin oder Cisplatin + 5-FU, und gegenüber Placebo in Kombination mit dieser Chemotherapie. Die beiden für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme waren doppelt verblindet, der unverblindete Studienarm, die Pembrolizumab-Monotherapie, ist nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.

In die Studie wurden Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) mit negativem HER2-Status, ermittelt nach lokalen Standards, eingeschlossen, deren Tumore Programmed cell death ligand-1 (PD-L1)-positiv mit Combined Positive Score (CPS) \geq 1 sein mussten.

Insgesamt wurden 257 Patientinnen und Patienten in den für die Nutzenbewertung relevanten Interventionsarm mit Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie, bestehend aus Cisplatin + Capecitabin oder Cisplatin + 5-FU, und 250 in den Vergleichsarm mit Placebo in Kombination mit dieser Chemotherapie randomisiert, wobei der Interventionsarm im Dossier infolge eines nachträglichen Ausschlusses nur 255 Patientinnen und Patienten umfasst.

Für die Studie KEYNOTE 062 liegen 5 Datenschnitte vor – drei präspezifizierte Interimsanalysen zum Gesamtüberleben, wobei der präspezifizierte 3. Datenschnitt vom 26.03.2019 den finalen Datenschnitt zum Gesamtüberleben bildet, sowie der 4. Datenschnitt als nicht präspezifizierter Langzeit-Follow-Up vom 19.04.2021 und der 5. Datenschnitt vom 06.06.2022 zum Studienende. Im Dossier wurden Ergebnisse zum nicht präspezifizierten 4. Datenschnitt vom 19.04.2021 vorgelegt.

Da der 4. Datenschnitt zum Langzeit-Follow-Up nicht präspezifiziert war, wurden diese Ergebnisse nicht herangezogen und stattdessen der 3. Datenschnitt vom 26.03.2019 der Nutzenbewertung zugrunde gelegt.

Unter der Annahme, dass von den im Dossier vorgelegten 505 Patientinnen und Patienten alle mit Cisplatin + 5-FU behandelten 191 Patientinnen und Patienten ein Magenkarzinom aufwiesen, wäre mit 38 % (191 von 505 Patientinnen und Patienten) ein potenziell relevanter Anteil von Patientinnen und Patienten nicht entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt worden. Daher kann die Subgruppe der Patientinnen und Patienten, die Cisplatin + 5-FU erhalten haben, nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden. Für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten, die Cisplatin +

Capecitabin erhalten haben, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie sowohl für das Adenokarzinom des Magens als auch des GEJ umgesetzt. Daher wird der Nutzenbewertung eine näherungsweise herangezogene Teilpopulation aus der Subgruppe der mit Cisplatin + Capecitabin Behandelten mit 159 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 155 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm zugrunde gelegt.

Beschreibung der Studie Keynote 859

KEYNOTE 859 ist eine doppelblinde, multizentrische RCT zum Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie, bestehend aus Cisplatin + 5-FU oder Oxaliplatin + Capecitabin gegenüber Placebo in Kombination mit dieser Chemotherapie.

In die Studie wurden Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) mit negativem HER2-Status, ermittelt nach lokalen Standards, eingeschlossen, bei denen die PD-L1-Expression der Tumore bekannt sein musste, wobei eine positive PD-L1-Expression im Studienprotokoll als CPS ≥ 1 definiert war.

Insgesamt wurden 790 Patientinnen und Patienten in den Interventionsarm mit Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie, bestehend aus Cisplatin + 5-FU oder Oxaliplatin + Capecitabin, und 789 in den Vergleichsarm mit Placebo in Kombination mit dieser Chemotherapie randomisiert.

Es wurden 2 Datenschnitte durchgeführt – eine präspezifizierte Interimsanalyse zum Gesamtüberleben vom 03.10.2022 sowie ein 2. Datenschnitt als nicht präspezifizierter Langzeit-Follow-Up vom 22.08.2023. Im Dossier wurden Ergebnisse zum nicht präspezifizierten 2. Datenschnitt vom 22.08.2023 vorgelegt.

Da der 2. Datenschnitt zum Langzeit-Follow-Up nicht präspezifiziert war, wurden diese Ergebnisse nicht herangezogen und stattdessen der 1. Datenschnitt vom 03.10.2022 der Nutzenbewertung zugrunde gelegt.

Die im Dossier vorgelegte ist die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation und umfasst Patientinnen und Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren mit einem CPS ≥ 1 , von denen 618 in den Interventionsarm und 617 in den Vergleichsarm fallen.

Unter der Annahme, dass die im Dossier vorgelegte Teilpopulation auch Patientinnen und Patienten umfasst, die ein Magenkarzinom aufwiesen und mit Cisplatin + 5-FU behandelt wurden, ergibt sich ein Anteil von bis zu 13 % der Patientinnen und Patienten, die nicht entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt worden sind. Da nicht davon auszugehen ist, dass der Einbezug bis zu 13 % der Patientinnen und Patienten mit nicht sachgerechter Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse hat, kann für die Nutzenbewertung näherungsweise die im Dossier vorgelegte Teilpopulation herangezogen werden.

Zur Studie Keynote 590

Zu dieser Studie liegen im Dossier ausschließlich Daten zu einem nicht präspezifizierten Datenschnitt vor. Daher werden die Daten aus dieser Studie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Da der Anteil der Teilpopulation aus dieser Studie an den metaanalytisch zusammengefassten näherungsweise herangezogenen Teilpopulationen von KEYNOTE 062 und KEYNOTE 859 weniger als 5 % beträgt, ist das Fehlen dieser Studiendaten für die Bewertung des Zusatznutzens vernachlässigbar.

Zusammenfassend werden der Nutzenbewertung metaanalytisch zusammengefasste Daten mit näherungsweise herangezogenen Teilpopulationen zu präspezifizierten Datenschnitten

aus den Studien Keynote 062 und Keynote 859 zur Endpunktkategorie Mortalität im Vergleich zu einer Chemotherapie, bestehend aus Cisplatin + Capecitabin oder Cisplatin + 5-Fluorouracil oder Oxaliplatin + Capecitabin, zugrunde gelegt. Dabei wird aus der Studie KEYNOTE 062 ausschließlich die Subgruppe der mit Cisplatin + Capecitabin Behandelten betrachtet und die im Dossier vorgelegte Teilpopulation aus KEYNOTE 590 nicht berücksichtigt.

Zur Vorlage von nicht präspezifizierten Datenschnitten

Zum Nachweis des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer zu den Studien Keynote 062, Keynote 590 und Keynote 859 und der darauf basierenden Metaanalyse ausschließlich Daten zu nicht präspezifizierten Datenschnitten aus Langzeit-Follow-Ups mit der Begründung zugrunde, dass aufgrund des längeren Beobachtungszeitraums im Vergleich zum präspezifizierten Datenschnitt von einem Informationsgewinn auszugehen sei. Die Ergebnisse zu präspezifizierten Datenschnitten entsprechend der Modulvorlagen hat der pharmazeutische Unternehmer weder in Modul 4 des Dossiers noch nachträglich im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens - in Kenntnis der entsprechenden Kritik aus der Dossierbewertung des IQWiG und entsprechenden Nachfragen in der mündlichen Anhörung - aufbereitet. Infolgedessen fehlen somit für die vorliegende Bewertung für die präspezifizierten Datenschnitte vom pharmazeutischen Unternehmer aufbereitete Daten für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, die mit Hinblick auf die sachgerechte Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auch nur für Teilpopulationen geeignet sind. Diesbezüglich liegen ausschließlich zum Endpunkt Gesamtüberleben grundsätzlich geeignete Daten vor, die den Anforderungen an die Nachweise zum Zusatznutzen genügen.

Bewertung:

In der metaanalytischen Zusammenfassung der Studien Keynote 859 und Keynote 062 zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Vorteil in der Überlebenszeit für eine Behandlung mit Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zur Chemotherapie, bestehend aus Cisplatin + 5-Fluorouracil oder Cisplatin + Capecitabin oder Oxaliplatin + Capecitabin. Dabei zeigen die Ergebnisse zur Studie Keynote 859 einen Unterschied im Median von 1,6 Monaten auf, während zur Studie KEYNOTE 062 keine Angaben zur Überlebenszeit im Median vorlagen. Unter Berücksichtigung der Effektschätzer zu den Einzelstudien und dem der metaanalytischen Zusammenfassung lässt sich auf Endpunktebene eine relevante Verbesserung feststellen, für die sich im Ausmaß ein geringer, jedoch ein darüberhinausgehender Vorteil nicht sicher ableiten lässt.

Insgesamt sind die für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vorgelegten Daten zu den präspezifizierten Datenschnitten jeweils unvollständig und bieten daher keine geeignete Datenbasis zur Durchführung einer quantitativen oder qualitativen Zusammenfassung: Für die aus der Subgruppenanalyse der mit Cisplatin + Capecitabin behandelten Personen stammende, näherungsweise herangezogene Teilpopulation der Studie KEYNOTE 062 liegen für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen insgesamt keine Daten zum präspezifizierten Datenschnitt vor. Aus der Studie KEYNOTE 859 liegen für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität für die näherungsweise herangezogene Teilpopulation zwar Daten zum präspezifizierten Datenschnitt vor. Diese sind jedoch unvollständig, weil nicht für alle Skalen der eingesetzten EORTC-Instrumente Ergebnisse dargestellt sind. Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen lagen aus der Studie KEYNOTE 859 für die näherungsweise herangezogene Teilpopulation keine Ergebnisse zu einem präspezifizierten Datenschnitt vor. Das alleinige Heranziehen der Ergebnisse der Studie KEYNOTE 859 für die näherungsweise herangezogenen Teilpopulationen beider Studien kommt somit nicht in Betracht.

Im Ergebnis werden die vorgelegten Daten zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen als nicht bewertbar erachtet, da wesentliche Anforderungen an die Nachweise zum Zusatznutzen als nicht erfüllt zu betrachten sind und diese Datengrundlage insgesamt eine sachgerechte Bewertung nicht ermöglicht.

Unter Berücksichtigung des nur geringen Vorteils im Endpunkt Gesamtüberleben kann unter anderem auch keine Abwägung gegenüber den Endpunkten der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vorgenommen werden. In der Gesamtbetrachtung lässt sich daher ein Zusatznutzen nicht mit der erforderlichen Sicherheit ableiten.

Im Ergebnis wird daher vom G-BA festgestellt, dass für Pembrolizumab in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Chemotherapie in der Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren mit CPS ≥ 1 ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Pembrolizumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Keytruda ist in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) angezeigt.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA verschiedene Platin-haltige Kombinationschemotherapien sowie der Immuncheckpoint-Inhibitor Nivolumab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Chemotherapie bestimmt.

Für die Bewertung liegen Ergebnisse der Studien Keynote 062, Keynote 590 und Keynote 859, auch metaanalytisch zusammengefasst, in der Pembrolizumab in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Chemotherapie gegenüber einer Chemotherapie, bestehend aus Cisplatin + 5-Fluorouracil oder Cisplatin + Capecitabin oder Oxaliplatin + Capecitabin, verglichen wird.

In der vorliegenden Bewertung wurden die Daten für eine relevante, näherungsweise geeignete Teilpopulation aus den metaanalytisch zusammengefassten Studien Keynote 062 und Keynote 859 zu präspezifizierten Datenschnitten berücksichtigt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil in der Überlebenszeit für eine Behandlung mit Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zur Chemotherapie, bestehend aus Cisplatin + 5-Fluorouracil oder Cisplatin + Capecitabin oder Oxaliplatin + Capecitabin. Unter Berücksichtigung der Effektschätzer zu den Einzelstudien und dem der metaanalytischen Zusammenfassung lässt sich auf Endpunktebene eine relevante Verbesserung feststellen, für die sich im Ausmaß ein geringer, jedoch ein darüberhinausgehender Vorteil nicht sicher ableiten lässt.

Die vorgelegten Daten zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen werden als nicht bewertbar erachtet, da wesentliche Anforderungen an die Nachweise zum Zusatznutzen als nicht erfüllt zu betrachten sind und diese Datengrundlage insgesamt eine sachgerechte Bewertung nicht ermöglicht.

Somit kann unter anderem auch keine Abwägung des nur geringen Vorteils im Endpunkt Gesamtüberleben gegenüber den Endpunkten der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vorgenommen werden. In der

Gesamtbetrachtung lässt sich daher ein Zusatznutzen nicht mit der erforderlichen Sicherheit ableiten.

Im Ergebnis wird daher vom G-BA festgestellt, dass für Pembrolizumab in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Chemotherapie in der Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren mit CPS ≥ 1 ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten, bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Nivolumab zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 19. Mai 2022) unter Berücksichtigung der Mittelwerte der Anteilsspannen zum HER2-Status, der Anteilswerte der PD-L1-exprimierenden Tumoren mit CPS ≥ 1 des pharmazeutischen Unternehmers und des aktuellen Anteils GKV-versicherter Patientinnen und Patienten.

Für die Anzahl der deutschen Patientinnen und Patienten mit Karzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) wird die prognostizierte Inzidenz des Magenkarzinoms inklusive GEJ (Diagnosecode C16 gemäß ICD-10) für 2021 (14 211 Patientinnen und Patienten) als Grundlage für die Berechnungen herangezogen.

Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Karzinom des Magens oder des GEJ mit Adenokarzinom liegt bei 90 % bis 95 % (12 790 bis 13 500 Patientinnen und Patienten).
- 2a. Davon haben 5453 – 5756 Patientinnen und Patienten ein fortgeschrittenes oder metastasiertes Adenokarzinom des Magens.
- 2b. Davon haben 2302 – 2430 Patientinnen und Patienten ein fortgeschrittenes oder metastasiertes Adenokarzinom des GEJ.
- 3a. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die sich dabei in einer palliativen Erstlinientherapie befinden, beträgt 13 % bis 57,5 % (709 bis 3 310 Patientinnen und Patienten).
- 3b. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die sich dabei in einer palliativen Erstlinientherapie befinden, beträgt 7,7 % bis 59,3 % (177 bis 1 441 Patientinnen und Patienten).
- 4a. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die einen HER2-negativen Status aufweisen, beträgt 82,5 % (585 bis 2 731 Patientinnen und Patienten).
- 4b. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die einen HER2-negativen Status aufweisen, beträgt 74 % (131 bis 1 066 Patientinnen und Patienten).
- 5a. Die Anteilswerte der PD-L1-exprimierenden Tumoren mit CPS ≥ 1 liegen zwischen 44,9 % bis 76,2 % (263 bis 2081 Patientinnen und Patienten).
- 5b. Die Anteilswerte der PD-L1-exprimierenden Tumoren mit CPS ≥ 1 liegen zwischen 49,4 % bis 85,9 % (65 bis 916 Patientinnen und Patienten).
- 6a. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patientinnen und Patienten von 87,2 % ergeben sich 229 bis 1814 Patientinnen und Patienten. 56 bis 799

- 6b. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patientinnen und Patienten von 87,2 % ergeben sich 56 bis 799 Patientinnen und Patienten.

In der Summe der Teilschritte 6a und 6b ergeben sich 285 bis 2613 Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) in Erstlinientherapie.

Aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der Datenlage in der Zielpopulation in Deutschland sind sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Keytruda (Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. Mai 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Pembrolizumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Karzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, sowie durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Pembrolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juni 2024).

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

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

Behandlungsdauer:

Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1); Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (5-FU)</i>				
Pembrolizumab	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Cisplatin	Tag 1 – 5 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	5	87,0
5-FU	Tag 1 – 5 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	5	87,0
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Oxaliplatin und Capecitabin</i>				
Pembrolizumab	21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Oxaliplatin	Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Capecitabin	2 x an Tag 1 – 14 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	14	243,6
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Cisplatin in Kombination mit Capecitabin</i>				
Cisplatin	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Capecitabin	2 x an Tag 1 - 14 eines 21-Tage Zyklus	17,4	14	243,6
<i>Oxaliplatin in Kombination mit Capecitabin</i>				
Oxaliplatin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
Capecitabin	2 x an Tag 1 - 14 eines 21-Tage Zyklus	17,4	14	243,6
<i>Cisplatin + S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil)</i>				
Cisplatin	1 x pro 28-Tage-Zyklus für 6 Zyklen	6,0	1	6,0
S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil)	2 x an Tag 1 - 21 eines 28-Tage-Zyklus	13,0	21	273,0
<i>Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)</i>				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Cisplatin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
5-FU	1 x an Tag 1 - 5 eines 21-Tage Zyklus	17,4	5	87,0
<i>Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Folinsäure (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)</i>				
Cisplatin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
5-FU	1 x an Tag 1 - 5 eines 21-Tage Zyklus	17,4	5	87,0
Folinsäure	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
<i>Epirubicin in Kombination mit Cisplatin und Capecitabin</i>				
Epirubicin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
Cisplatin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
Capecitabin	2 x täglich pro 21-Tage Zyklus	17,4	21	365 ³
<i>Epirubicin in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (5-FU)</i>				
Epirubicin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
Cisplatin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
5-FU	1 x täglich pro 21-Tage Zyklus	17,4	21	365 ³
<i>Epirubicin in Kombination mit Oxaliplatin und Capecitabin</i>				

3 Da auf das Jahr gesehen eine maximale Behandlungsdauer von 365 Tagen angenommen wird, wird die rechnerische Zahl von 365,4 Tagen abgerundet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Epirubicin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
Oxaliplatin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
Capecitabin	2 x täglich pro 21-Tage Zyklus	17,4	21	365 ³
<i>Epirubicin in Kombination mit Oxaliplatin und 5-Fluorouracil (5-FU) (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)</i>				
Epirubicin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
Oxaliplatin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
5-FU	1 x täglich pro 21-Tage Zyklus	17,4	21	365 ³
<i>Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (5-FU) (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)</i>				
Docetaxel	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
Cisplatin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
5-FU	1 x an Tag 1 – 5 eines 21-Tage Zyklus	17,4	5	87,0
<i>Nivolumab in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX-4) (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (CPS ≥ 5))</i>				
Nivolumab	1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
5-FU	1 x an Tag 1 und 2 eines 14-Tage Zyklus	26,1	2	52,2
Folinsäure	1 x an Tag 1 und 2 eines 14-Tage Zyklus	26,1	2	52,2

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Oxaliplatin	1 x an Tag 1 eines 14-Tage Zyklus	26,1	1	26,1
<i>Nivolumab in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) + Folinsäure + Oxaliplatin (mod. FOLFOX-6) (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (CPS ≥ 5))</i>				
Nivolumab	1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
5-FU	1 x an Tag 1 eines 14-Tage Zyklus	26,1	1	26,1
Folinsäure	1 x an Tag 1 eines 14-Tage Zyklus	26,1	1	26,1
Oxaliplatin	1 x an Tag 1 eines 14-Tage Zyklus	26,1	1	26,1
<i>Nivolumab in Kombination mit Capecitabin und Oxaliplatin (XELOX) (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (CPS ≥ 5))</i>				
Nivolumab	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Capecitabin	2 x an Tag 1 - 14 eines 21-Tage Zyklus	17,4	14	243,6
Oxaliplatin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)⁴.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

4 Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1); Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (5-FU)</i>					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
Cisplatin	80 mg/m ² = 152,8 mg	152,8 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	87,0	87,0 x 100 mg + 87,0 x 50 mg + 87,0 x 10 mg
5-FU	800 mg/m ² = 1528 mg	1528 mg	1 x 2 500 mg	87,0	87,0 x 2500 mg
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Oxaliplatin und Capecitabin</i>					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
Oxaliplatin	130 mg/m ² = 248,3 mg	248,3 mg	1 x 200 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 200 mg + 17,4 x 50 mg
Capecitabin	1000 mg/m ² = 1800 mg	3600 mg	6 x 500 mg + 4 x 150 mg	243,6	1461,6 x 500 mg + 974,4 x 150 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Cisplatin in Kombination mit Capecitabin</i>					
Cisplatin	80 mg/m ² = 152,8 mg	152,8 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg + 17,4 x 10 mg
Capecitabin	1000 mg/m ² = 1800 mg	3600 mg	6 x 500 mg + 4 x 150 mg	243,6	1461,6 x 500 mg + 974,4 x 150 mg
<i>Oxaliplatin in Kombination mit Capecitabin</i>					
Oxaliplatin	130 mg/m ² = 248,3 mg	248,3 mg	1 x 200 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 200 mg + 17,4 x 50 mg
Capecitabin	1000 mg/m ² = 1800 mg	3600 mg	6 x 500 mg + 4 x 150 mg	243,6	1461,6 x 500 mg + 974,4 x 150 mg
<i>Cisplatin + S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil)</i>					
Cisplatin	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	6,0	6,0 x 100 mg + 6,0 x 50 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungsta- ge/ Patienti- n bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschn- ittsverbrauch nach Wirkstärke
S-1 (Tegafur/ Gimeracil/ Oteracil)	25 mg/m ² = 50 mg	2 x 50 mg = 100 mg	4 x 15 mg + 2 x 20 mg	273,0	1092 x 15 mg + 546 x 20 mg
<i>Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)</i>					
Cisplatin	80 mg/m ² = 152,8 mg	152,8 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg + 17,4 x 10 mg
5-FU	800 mg/m ² = 1528,0 mg	1528,0 mg	1 x 2500 mg	87,0	87,0 x 2500 mg
<i>Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Folinsäure (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)</i>					
Cisplatin	80 mg/m ² = 152,8 mg	152,8 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg + 17,4 x 10 mg
5-FU	800 mg/m ² = 1528,0 mg	1528,0 mg	1 x 2 500 mg	87,0	87,0 x 2500 mg
Folinsäure	400 mg/m ² = 764,0 mg	764,0 mg	1 x 800 mg	17,4	17,4 x 800 mg
<i>Epirubicin in Kombination mit Cisplatin und Capecitabin</i>					
Epirubicin	50 mg/m ² = 95,5 mg	95,5 mg	1 x 100 mg	17,4	17,4 x 100 mg
Cisplatin	60 mg/m ² = 114,6 mg	114,6 mg	1 x 100 mg + 2 x 10 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 34,8 x 10 mg
Capecitabin	625 mg/m ² = 1193,8 mg	2387,5 mg	4 x 500 mg + 4 x 150 mg	365	1460 x 500 mg + 1460 x 150 mg
<i>Epirubicin in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (5-FU)</i>					
Epirubicin	50 mg/m ² = 95,5 mg	95,5 mg	1 x 100 mg	17,4	17,4 x 100 mg
Cisplatin	60 mg/m ² = 114,6 mg	114,6 mg	1 x 100 mg + 2 x 10 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 34,8 x 10 mg
5-FU	200 mg/m ² = 382,0 mg	382,0 mg	1 x 500 mg	365	365 x 500 mg
<i>Epirubicin in Kombination mit Oxaliplatin und Capecitabin</i>					
Epirubicin	50 mg/m ² = 95,5 mg	95,5 mg	1 x 100 mg	17,4	17,4 x 100 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Oxaliplatin	130 mg/m ² = 248,3 mg	248,3 mg	1 x 200 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 200 mg + 17,4 x 50 mg
Capecitabin	625 mg/m ² = 1193,8 mg	2387,5 mg	4 x 500 mg + 4 x 150 mg	365	1460 x 500 mg + 1460 x 150 mg
<i>Epirubicin in Kombination mit Oxaliplatin und 5-Fluorouracil (5-FU) (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)</i>					
Epirubicin	50 mg/m ² = 95,5 mg	95,5 mg	1 x 100 mg	17,4	17,4 x 100 mg
Oxaliplatin	130 mg/m ² = 248,3 mg	248,3 mg	1 x 200 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 200 mg + 17,4 x 50 mg
5-FU	200 mg/m ² = 382,0 mg	382,0 mg	1 x 500 mg	365	365 x 500 mg
<i>Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (5-FU) (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)</i>					
Docetaxel	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 160 mg	17,4	17,4 x 160 mg
Cisplatin	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg + 17,4 x 10 mg
5-FU	750 mg/m ² = 1432,5 mg	1432,5 mg	1 x 2 500 mg	87,0	87,0 x 2 500 mg
<i>Nivolumab in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX-4) (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (CPS ≥ 5))</i>					
Nivolumab	240 mg	240 mg	2 x 120 mg	26,1	52,2 x 120 mg
5-FU	400 mg/m ² = 764,0 mg	764,0 mg	1 x 1000 mg	52,2	52,2 x 1000 mg
	600 mg/m ² = 1146,0 mg	1146,0 mg	1 x 2500 mg		52,2 x 2500 mg
Folinsäure	200 mg/m ² = 382,0 mg	382,0 mg	1 x 400 mg	52,2	52,2 x 400 mg
Oxaliplatin	85 mg/m ² = 162,4 mg	162,4 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
<i>Nivolumab in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) + Folinsäure + Oxaliplatin (mod. FOLFOX-6) (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (CPS ≥ 5))</i>					
Nivolumab	240 mg	240 mg	2 x 120 mg	26,1	52,2 x 120 mg
5-FU	400 mg/m ²	764,0 mg	1 x 1000 mg	26,1	26,1 x 1000 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	= 764,0 mg				
	2400 mg/m ² = 4584,0 mg	4584,0 mg	1 x 5000 mg		26,1 x 2500 mg
Folinsäure	400 mg/m ² = 764,0 mg	764,0 mg	1 x 800 mg	26,1	26,1 x 800 mg
Oxaliplatin	85 mg/m ² = 162,4 mg	162,4 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
<i>Nivolumab in Kombination mit Capecitabin und Oxaliplatin (XELOX) (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (CPS ≥ 5))</i>					
Nivolumab	360 mg	360 mg	3 x 120 mg	17,4	52,2 x 120 mg
Capecitabin	1000 mg/m ² = 1800 mg	3600 mg	6 x 500 mg + 4 x 150 mg	243,6	1461,6 x 500 mg + 974,4 x 150 mg
Oxaliplatin	130 mg/m ² = 248,3 mg	248,3 mg	1 x 200 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 200 mg + 17,4 x 50 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab 200mg	4 IFK	2 974,82 €	2,00 €	166,60 €	2 806,22 €
Capecitabin ⁵ 500 mg	120 FTA	151,84 €	2,00 €	11,11 €	138,73 €
Capecitabin ⁵ 150 mg	120 FTA	54,15 €	2,00 €	3,39 €	48,76 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	76,59 €	2,00 €	3,10 €	71,49 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,71 €	2,00 €	1,73 €	43,98 €
Cisplatin 10 mg	1 IFK	17,53 €	2,00 €	0,30 €	15,23 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
5-Fluorouracil ⁵ 2500 mg	1 ILO	23,60 €	2,00 €	0,97 €	20,63 €
Oxaliplatin 200 mg	1 IFK	396,85 €	2,00 €	18,30 €	376,55 €
Oxaliplatin 50 mg	1 IFK	107,06 €	2,00 €	4,54 €	100,52 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Calciumfolinat 400 mg	1 ILO	165,51 €	2,00 €	12,20 €	151,31 €
Calciumfolinat 800 mg	1 ILO	304,65 €	2,00 €	23,20 €	279,45 €
Capecitabin ⁵ 500 mg	120 FTA	151,84 €	2,00 €	11,11 €	138,73 €
Capecitabin ⁵ 150 mg	120 FTA	54,15 €	2,00 €	3,39 €	48,76 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	76,59 €	2,00 €	3,10 €	71,49 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,71 €	2,00 €	1,73 €	43,98 €
Cisplatin 10 mg	1 IFK	17,53 €	2,00 €	0,30 €	15,23 €
Docetaxel 160 mg	1 IFK	515,78 €	2,00 €	23,94 €	489,84 €
Epirubicin 100 mg	1 IFK	300,84 €	2,00 €	13,74 €	285,10 €
5-Fluorouracil ⁵ 5000 mg	1 ILO	34,02 €	2,00 €	1,80 €	30,22 €
5-Fluorouracil ⁵ 2500 mg	1 ILO	23,60 €	2,00 €	0,97 €	20,63 €
5-Fluorouracil ⁵ 1000 mg	1 ILL	16,67 €	2,00 €	0,42 €	14,25 €
5-Fluorouracil ⁵ 500 mg	1 ILL	14,16 €	2,00 €	0,22 €	11,94 €
Nivolumab 120 mg	1 IFK	1 546,96 €	2,00 €	85,05 €	1 459,91 €
Oxaliplatin 200 mg	1 IFK	396,85 €	2,00 €	18,30 €	376,55 €
Oxaliplatin 50 mg	1 IFK	107,06 €	2,00 €	4,54 €	100,52 €
S-1 (Tegafur/ Gimeracil/ Oteracil) 15 mg	84 HKP	344,15 €	2,00 €	18,43 €	323,72 €
S-1 (Tegafur/ Gimeracil/ Oteracil) 20 mg	84 HKP	455,09 €	2,00 €	24,57 €	428,52 €
Abkürzungen: FTA = Filmtablette; HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILL = Injektions-/Infusionslösung; ILO = Injektionslösung					

Stand Lauer-Steuer: 1. Juni 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5aSGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel							
Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU							
Antiemetische Behandlung: In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.							
<i>Hydrierung und forcierte Diurese</i>							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	106,22 €	5,31 €	9,81 €	91,10 €	87,0	792,57 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 l - 4,4 l/Tag	10 x 1.000 ml INF	35,47 €	1,77 €	1,12 €	32,58 €	87,0	850,34 €
	10 x 500 ml INF	22,72 €	1,14 €	0,69 €	20,89 €		-
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
Antiemetische Behandlung: In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.							
Cisplatin + S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil)							
<i>Hydrierung und forcierte Diurese</i>							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	106,22 €	5,31 €	9,81 €	91,10 €	6,0	91,10 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	10 x 1.000 ml INF	35,47 €	1,77 €	1,12 €	32,58 €	6,0	65,16 €
	10 x 500 ml INF	22,72 €	1,14 €	0,69 €	20,89 €		- 118,63 €
Cisplatin + Capecitabin Cisplatin + 5-FU Cisplatin + 5-FU + Folinsäure Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin Epirubicin + Cisplatin + 5-FU Docetaxel + Cisplatin + 5-FU							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	106,22 €	5,31 €	9,81 €	91,10 €	17,4	158,51 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 l - 4,4 l/Tag	10 x 1.000 ml INF	35,47 €	1,77 €	1,12 €	32,58 €	17,4	170,07 €
	10 x 500 ml INF	22,72 €	1,14 €	0,69 €	20,89 €		- 263,11 €
Abkürzung: INF = Infusionslösung							

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu

Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

- a) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1); Erstlinientherapie

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Pembrolizumab (Keytruda); Keytruda 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: März 2024

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. **Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 21. Februar 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. Januar 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 29. Dezember 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 1 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 3. Januar 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Pembrolizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. März 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. April 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. April 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Mai 2024 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Juni 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Juni 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	21. Februar 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	9. Januar 2024	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	30. April 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Mai 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. Mai 2024 5. Juni 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juni 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage

Plenum	20. Juni 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL
--------	---------------	--

Berlin, den 20. Juni 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



5. Beschluss

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)

Pembrolizumab (Änderung Anwendungsgebiet: Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-Expression ≥ 10 (CPS), Erstlinie, Kombination mit Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie)

Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-Expression ≥ 1 , HER2-, Erstlinie, Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Chemotherapie)

Vom 20. Juni 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Juni 2024 beschlossen, die Anlage XII der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. Mai 2024 (BAnz AT 19.08.2024 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Angaben zu dem Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, PD-L1- Expression ≥ 10 (CPS), Erstlinie, Kombination mit Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie) in der Fassung des Beschlusses vom 5. Mai 2022 (BAnz AT 27.05.2022 B2) werden wie folgt ergänzt:

1. Nach den Angaben unter der Überschrift „Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. Juni 2021)“ werden folgende Angaben eingefügt:

„Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. November 2023)

KEYTRUDA ist in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) angezeigt.“

2. Unter Nummer 1 „Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ wird unter der Überschrift „Studienergebnisse nach Endpunkten“, unter Nummer 2 „Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“ sowie unter Nummer 4 „Therapiekosten“ jeweils nach den Wörtern „oder des gastroösophagealen Übergangs“ eine Fußnote „2“ eingefügt.

3. Der Erläuterungstext der Fußnote wird wie folgt gefasst:

„Das Anwendungsgebiet für Pembrolizumab wurde zum 23. November 2023 u. a. dahingehend geändert, dass die Angaben im Abschnitt 4.1. zur Indikation „Ösophaguskarzinom“ mit Bezug auf das „HER2-negative Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs“ gestrichen und in das neue Anwendungsgebiet mit der Überschrift „Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (gastroesophageal junction, GEJ)“ verschoben wurden. Die Feststellungen zur Teilpopulation b1) „Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-negativen Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score (CPS) \geq 10); Erstlinientherapie“ werden mit Beschluss vom 20. Juni 2024 für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) aktualisiert.“

- II. **Den Angaben zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab in der Fassung des Beschlusses vom 20. Juni 2024 zu dem Anwendungsgebiet: „Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-Expression \geq 1, HER2+, Erstlinie, Kombination mit Trastuzumab und Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Chemotherapie“ werden nach Nummer 5 folgende Angaben angefügt:**

Pembrolizumab

Beschluss vom: 20. Juni 2024

In Kraft getreten am: 20. Juni 2024

BAnz AT 30.08.2024 B5

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. November 2023):

KEYTRUDA ist in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) angezeigt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Juni 2024):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1); Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie:

- Cisplatin + Capecitabin
oder
- Oxaliplatin + Capecitabin
oder
- Cisplatin + S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil)
oder
- Cisplatin + 5-Fluorouracil (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)
oder
- Cisplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)
oder
- Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin
oder
- Epirubicin + Cisplatin + 5-Fluorouracil
oder
- Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin
oder
- Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil
oder
- Nivolumab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Kombinationschemotherapie (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (Combined Positive Score [CPS] ≥ 5))
oder
- 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Epirubicin (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie gegenüber Cisplatin + 5-Fluorouracil oder Cisplatin + Capecitabin oder Oxaliplatin + Capecitabin

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁶

6 Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-02)

Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1); Erstlinientherapie

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Metaanalyse aus den Studien KEYNOTE-859 und KEYNOTE-062

Studie KEYNOTE-859

Pembrolizumab + fluoropyrimidin- und platinbasierte Chemotherapie* vs. Fluoropyrimidin- und platinbasierte Chemotherapie*

(* Cisplatin + 5-Fluorouracil oder Oxaliplatin + Capecitabin)

Studie KEYNOTE-062

Pembrolizumab + fluoropyrimidin- und platinbasierte Chemotherapie* vs. Fluoropyrimidin- und platinbasierte Chemotherapie*

(* Cisplatin + 5-Fluorouracil oder Cisplatin + Capecitabin)

Relevante bzw. näherungsweise herangezogene Teilpopulation:

Patientinnen und Patienten, die gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden, insbesondere eine Behandlung mit Cisplatin + 5-Fluorouracil nur bei Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus.

Mortalität

Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie ^a		Chemotherapie ^a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
Gesamtüberleben					
KEYNOTE 062 ^b	159 ^c	k. A. 125 (78,6)	155 ^c	k. A. 132 (85,2)	0,77 [0,6; 0,98] 0,037 ^d
KEYNOTE 859 ^e	618 ^c	13,0 [11,6; 14,2] 464 (75,1)	617 ^c	11,4 [10,5; 12,0] 526 (85,3)	0,74 [0,65; 0,84] < 0,001 ^f
Gesamt					0,75 [0,67; 0,84] < 0,001

Morbidität

Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
KEYNOTE 062	keine geeigneten Daten für eine quantitative oder qualitative Zusammenfassung				
KEYNOTE 859					
Gesamt					

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
KEYNOTE 062	keine geeigneten Daten für eine quantitative oder qualitative Zusammenfassung				
KEYNOTE 859					
Gesamt					

Nebenwirkungen

Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
KEYNOTE 062	keine geeigneten Daten für eine quantitative oder qualitative Zusammenfassung				
KEYNOTE 859					
Gesamt					

a Als Chemotherapie wurde in der Studie KEYNOTE 062 Cisplatin + 5-FU oder Cisplatin + Capecitabin und in der Studie KEYNOTE 859 Cisplatin + 5-FU oder Oxaliplatin + Capecitabin eingesetzt.

b präspezifizierter 3. Datenschnitt: 26. März 2019

c Patientinnen und Patienten der näherungsweise herangezogenen Teilpopulation

d Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, unstratifiziert; p-Wert: eigene Berechnung basierend auf 95 %-KI

e präspezifizierter 1. Datenschnitt: 3. Oktober 2022

f Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifiziert nach Region (Europa/ Israel/ Nordamerika/ Australien vs. Asien vs. Rest der Welt) und Chemotherapie (FP vs. CAPOX)

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; vs. = versus

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

Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1); Erstlinientherapie

ca. 285 – 2 613 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Keytruda (Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. Mai 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Pembrolizumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Karzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Pembrolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1); Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (5-FU)</i>	
Pembrolizumab	97 656,46 €
Cisplatin	11 370,90 €
5-FU	1 794,81 €
Gesamt	110 822,17 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	1 642,91 €- 2 108,09 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Oxaliplatin und Capecitabin</i>	
Pembrolizumab	97 656,46 €
Oxaliplatin	8 301,02 €
Capecitabin	2 169,32 €
Gesamt	108 126,79 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Cisplatin in Kombination mit Capecitabin</i>	
Cisplatin	2 274,18 €
Capecitabin	2 085,66 €
Gesamt	4 359,84 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	328,58 €- 421,62 €
<i>Oxaliplatin in Kombination mit Capecitabin</i>	
Oxaliplatin	8 301,02 €
Capecitabin	2 085,66 €
Gesamt	10 386,68 €
<i>Cisplatin in Kombination mit S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil)</i>	
Cisplatin	692,82 €
S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil)	6 993,74 €
Gesamt	7 686,56 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	156,26 €- 209,73 €
<i>Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)</i>	
Cisplatin	2 274,18 €
5-FU	1 794,81 €
Gesamt	4 068,99 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	328,58 €- 421,62 €
<i>Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Folinsäure (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)</i>	
Cisplatin	2 274,18 €
5-FU	1 794,81 €
Folinsäure	4 862,43 €
Gesamt	8 931,42 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	328,58 €- 421,62 €
<i>Epirubicin in Kombination mit Cisplatin und Capecitabin</i>	
Epirubicin	4 960,74 €
Cisplatin	1 773,93 €
Capecitabin	2 281,13 €
Gesamt	9 015,80 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	328,58 €- 421,62 €
<i>Epirubicin in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (5-FU)</i>	
Epirubicin	4 960,74 €
Cisplatin	1 773,93 €
5-FU	4 358,10 €
Gesamt	11 092,77 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	328,58 €- 421,62 €
<i>Epirubicin in Kombination mit Oxaliplatin und Capecitabin</i>	
Epirubicin	4 960,74 €
Oxaliplatin	8 301,02 €
Capecitabin	2 281,13 €
Gesamt	15 542,89 €
<i>Epirubicin in Kombination mit Oxaliplatin und 5-Fluorouracil (5-FU)</i>	
Epirubicin	4 960,74 €
Oxaliplatin	8 301,02 €
5-FU	4 358,10 €
Gesamt	17 619,86 €
<i>Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (5-FU) (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)</i>	
Docetaxel	8 523,22 €
Cisplatin	2 274,18 €
5-FU	1 794,81 €
Gesamt	12 592,21 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	328,58 €- 421,62 €
<i>Nivolumab in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX-4) (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (CPS ≥ 5))</i>	
Nivolumab	76 207,30 €
5-FU	1 820,74 €
Folinsäure	7 898,38 €
Oxaliplatin	9 827,96 €
Gesamt	95 754,38 €
<i>Nivolumab in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) + Folinsäure + Oxaliplatin (mod. FOLFOX-6) (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (CPS ≥ 5))</i>	
Nivolumab	76 207,30 €
5-FU	1 160,67 €
Folinsäure	4 862,43 €
Oxaliplatin	9 827,96 €
Gesamt	94 489,57 €
<i>Nivolumab in Kombination mit Capecitabin und Oxaliplatin</i>	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
<i>(nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (CPS ≥ 5))</i>	
<i>Nivolumab</i>	76 207,30 €
<i>Capecitabin</i>	2 283,63 €
<i>Oxaliplatin</i>	8 301,02 €
Gesamt	86 791,95 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tabaxe: 1. Juni 2024)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	5	87,0	8 700 €
5-FU	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	5	87,0	8 700 €
Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Cisplatin in Kombination mit Capecitabin</i>					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
<i>Oxaliplatin in Kombination mit Capecitabin</i>					
Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
<i>Cisplatin in Kombination mit S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil)</i>					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	6	600 €

<i>Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU)</i> <i>(nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)</i>					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
5-FU	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	5	87,0	8 700 €
<i>Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Folinsäure</i> <i>(nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)</i>					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
5-FU	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	5	87,0	8 700 €
Folinsäure	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
<i>Epirubicin in Kombination mit Cisplatin und Capecitabin</i>					
Epirubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
<i>Epirubicin in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (5-FU)</i>					
Epirubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
5-FU	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	365,0	36 500 €
<i>Epirubicin in Kombination mit Oxaliplatin und Capecitabin</i>					
Epirubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €

Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
<i>Epirubicin in Kombination mit Oxaliplatin und 5-Fluorouracil (5-FU)</i>					
Epirubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
5-FU	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	365,0	36 500 €
<i>Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (5-FU) (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)</i>					
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
5-FU	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	5	87,0	8 700 €
<i>Nivolumab in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX-4) (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (CPS ≥ 5))</i>					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	26,1	2 610 €
5-FU Bolus	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	52,2	5 220 €
5-FU 22-h-Infusion	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	52,2	5 220 €
Folinsäure	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	52,2	5 220 €
Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	26,1	2 610 €

<i>Nivolumab in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX-6) (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (CPS ≥ 5))</i>					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	26,1	2 610 €
5-FU Bolus	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	26,1	2 610 €
5-FU 22-h-Infusion	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	26,1	2 610 €
Folinsäure	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	26,1	2 610 €
Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	26,1	2 610 €
<i>Nivolumab in Kombination mit Capecitabin und Oxaliplatin (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (CPS ≥ 5))</i>					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €
Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1); Erstlinientherapie

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen

Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

III. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. Juni 2024 in Kraft.

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

Berlin, den 20. Juni 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Beschlussdatum: 20.06.2024

Inkrafttreten: 20.06.2024

Beschluss veröffentlicht: BAnz AT 30.08.2024 B5

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/start?1>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 19. Dezember 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Pembrolizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. April 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens oder des gastroös



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-Expression \geq 1, HER2-, Erstlinie, Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Chemotherapie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Pembrolizumab
- **Handelsname:** Keytruda
- **Therapeutisches Gebiet:** Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** MSD Sharp & Dohme GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.01.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.04.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.04.2024
- **Beschlussfassung:** Mitte Juni 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-01-01-D-1024)

Modul 1

(PDF 493,38 kB)

Modul 2

(PDF 546,98 kB)

Modul 3

(PDF 1,75 MB)

Modul 4

(PDF 20,41 MB)

Modul 4 Anhang

(PDF 33,07 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1046/>

02.04.2024 - Seite 1 von 4

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,38 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Pembrolizumab (KEYTRUDA)

KEYTRUDA ist in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) angezeigt.

Patientenpopulation der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1); Erstlinientherapie.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie:

- Cisplatin + Capecitabin oder
- Oxaliplatin + Capecitabin oder
- Cisplatin + S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) oder
- Cisplatin + 5-Fluorouracil (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus) oder
- Cisplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus) oder
- Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin oder
- Epirubicin + Cisplatin + 5-Fluorouracil oder
- Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin oder
- Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil oder
- Nivolumab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Kombinationschemotherapie (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (Combined Positive Score [CPS] \geq 5)) oder
- 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Epirubicin (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)

Stand der Information: Januar 2024

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.04.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1,18 MB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 158,07 kB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1046/>

02.04.2024 - Seite 2 von 4

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.04.2024
 - Mündliche Anhörung: 06.05.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 29.04.2024 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.04.2024** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Pembrolizumab - 2024-01-01-D-1024*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 06.05.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.04.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Juni 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1046/>

02.04.2024 - Seite 3 von 4

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 15.08.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 15.08.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 15.02.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.06.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 15.09.2017 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)
- [Verfahren vom 15.10.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.01.2019 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)
- [Verfahren vom 01.04.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.04.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.04.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.12.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.12.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.12.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.04.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.04.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.04.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 15.11.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 15.11.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 15.12.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 15.12.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.07.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.01.2024 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)
- [Verfahren vom 02.04.2024 \(Verfahrensstart verschoben\)](#)
- [Verfahren vom 01.01.2024 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. Mai 2024 um 13:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
MSD Sharp & Dohme GmbH	23.04.2024
Eisai GmbH	17.04.2024
Astellas Pharma GmbH	22.04.2024
Amgen GmbH	23.04.2024
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	23.04.2024
AIO_DGHO_DGVS	24.04.2024

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Fr. Frank-Tewaag	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Bauer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Frénoy	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Kiessling	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Cvejic	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Gau	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Eisai GmbH						
Fr. Stern	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Peters	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Astellas Pharma GmbH						
Fr. Dr. Büssgen	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Felder	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Amgen GmbH						
Fr. Steinj	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Servatius	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.						
Hr. Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
BeiGene Germany GmbH						
Fr. Vinz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Rohr	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

AIO_DGHO_DGVS						
Hr. Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. PD Dr. Thuss-Patience	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	23.04.2024
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (KEYTRUDA®)
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Chemotherapie Regime in allen drei Phase-III-Studien (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062 und KEYNOTE 590) wurden nach dem Grundsatz einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe ausgewählt. Die Entscheidung für die in den Studien verwendeten Chemotherapien entspricht dem aktuellen Therapiestandard und Versorgungsalltag im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) ist nicht sachgerecht. Die Ableitung des Zusatznutzens ist auf Basis der Meta-Analyse der drei Phase-III-Studien durchzuführen. In der Gesamtschau der Ergebnisse ergibt sich ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der zVT.</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung vom 02. April 2024 wurde nach der Zulassung am 23. November 2023 und der Einreichung des Dossiers am 29. Dezember 2023 die zVT am 09. Januar 2024 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) geändert. Dadurch entsprechen die von MSD gewählten Komparatoren nicht mehr vollständig der vom G-BA genannten zVT. MSD erachtet eine Einschränkung der zVT als nicht sachgerecht. Die ursprünglich benannte zVT enthält alle relevanten Therapieoptionen. Die vom G-BA vorgenommene Einschränkung entspricht nicht den Leitlinienempfehlungen und dem deutschen Versorgungskontext.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Siehe zudem die weiteren Ausführungen zu den spezifischen Aspekten.</p> <p>Die in Leitlinien und von den wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften genannten Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Doublett- oder Triplett-Kombinationstherapien umfassen sowohl zugelassene als auch für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassene Arzneimittel. Aus der vorliegenden Evidenz lässt sich nicht ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln gegenüber den im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse regelhaft vorzuziehen wäre. Die Voraussetzungen gemäß § 6 Abs. 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV), um ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eine zVT soll alle Therapieoptionen enthalten, für die positive Evidenz im Anwendungsgebiet besteht. Die bestehenden Zulassungen entsprechen nicht dem aktuellen Therapiestandard in der Versorgungssituation, da keine entsprechenden Zulassungserweiterungen oder Dosisanpassungen mehr beantragt werden, sondern diese lediglich als evidenzbasierte Empfehlung handlungsleitend in der Versorgungspraxis sind. Aus diesem Grund sind etablierte Chemotherapien, welche sich in der klinischen Anwendung über Jahre hinweg bewährt haben und entsprechend der Leitlinienempfehlungen zum Einsatz kommen, bei der Festlegung der zVT zu berücksichtigen. Die Bestimmung des Therapiestandards in der Versorgungssituation sollte daher auch solche Therapien umfassen, die in der patientenindividuellen Therapieentscheidung regelhaft vorzuziehen sind.</p> <p>Die in allen drei Studien gewählten Chemotherapie Regime sind der Therapiestandard im vorliegenden Anwendungsgebiet und entsprechen weiterhin den Leitlinienempfehlungen sowie der therapeutischen Praxis in Deutschland in besonderer Weise:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kombinationstherapie aus Fluoropyrimidin (5-Fluorouracil (5-FU) oder Capecitabin) und einer Platin-Komponente (Cisplatin oder Oxaliplatin) stellt den Therapiestandard in der Versorgungssituation für das vorliegende Anwendungsgebiet dar. • Bei der Auswahl des Fluoropyrimidins und der Platin-Komponente sollte, wie in den Leitlinien als auch von den medizinisch wissenschaftlichen Fachgesellschaften empfohlen, 	<p>Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen, liegen damit nicht vor.</p> <p>Insgesamt bestimmt der G-BA daher die zugelassenen Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Doublett- oder Triplett-Kombinationstherapien sowie Nivolumab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Kombinationschemotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die Begleiter_krankungen und die zu erwartende Toxizität der Therapie bei der patientenindividuellen Therapie regelhaft Berücksichtigung finden.</p> <ul style="list-style-type: none">• Die vergleichbare Wirksamkeit der Platin-Komponenten (Cisplatin oder Oxaliplatin) wird sowohl in den Leitlinien als auch basierend auf durchgeführten Studien für das vorliegende Anwendungsgebiet bestätigt. <p>Für das hier bewertungsrelevante Anwendungsgebiet von Pembrolizumab („KEYTRUDA® ist in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) angezeigt“) fand am 23. Februar 2023 ein Beratungsgespräch beim G-BA (Vorgangsnummer 2022-B-326) zur zVT statt [1]. Die zVT wurde im Rahmen der Beratung als Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Nennung relevanter Therapieoptionen benannt.</p> <p>MSD folgt der ursprünglich benannten zVT und erbringt den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platinbasierten Chemotherapie gegenüber der vom G-BA als zVT benannten „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“. In den vorliegenden drei bewertungsrelevanten Phase-III Studien KEYNOTE 859, KEYNOTE 062 und KEYNOTE 590 wurden folgende</p>	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Chemotherapie Regime, welche auch als relevante Optionen im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe vom G-BA genannt wurden, verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none">• 5-FU +Cisplatin• Capecitabin + Cisplatin• Capecitabin + Oxaliplatin <p>Folglich liegen mit den drei Studien direkt vergleichende Studien gegenüber der vom G-BA ursprünglich benannten zVT vor.</p> <p>Am 09. Januar 2024 wurde die zVT durch den G-BA geändert, wodurch die von MSD gewählten Komparatoren nicht mehr vollständig der vom G-BA genannten zVT entsprechen. Diese Änderung ist aus Sicht von MSD nicht sachgerecht, da sich die Therapieempfehlungen und die therapeutische Praxis hinsichtlich der Chemotherapien seit der initialen Beratung im Februar 2023 nicht geändert haben.</p> <p>Die schriftlichen Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften im Rahmen der Beratung bezeichnen eine Kombinationstherapie aus Fluoropyrimidin (5-FU oder Capecitabin) und einem Platin-Wirkstoff (Cisplatin oder Oxaliplatin) als den Therapiestandard für das vorliegende Anwendungsgebiet, welche im Fall PD-L1-positiver Tumore um einen Immuncheckpoint-Inhibitor erweitert werden kann [2].</p> <p>Auch in den aktuell gültigen Leitlinien wird für das geplante Anwendungsgebiet eine Platin-/ Fluoropyrimidinhaltige Kombinationschemotherapie empfohlen. Hinsichtlich der Platin-</p>	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Komponente der Kombinationstherapie besteht die Wahlmöglichkeit zwischen Cisplatin und Oxaliplatin, nachdem die vergleichbare Wirksamkeit beider Chemotherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet basierend auf Studien gezeigt wurde [3-5].</p> <p>In der Phase-III-Studie REAL-2 wurde untersucht, inwiefern 5-Fluorouracil durch Capecitabin und Cisplatin durch Oxaliplatin im ECF-Schema ersetzt werden kann. In der Studie wurden 1002 Patienten mit einem Adenokarzinom des Ösophagus, des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs eingeschlossen. Das Gesamtüberleben zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Oxaliplatin und Cisplatin. Dabei waren Neutropenie, Alopezie, Nephrotoxizität und thromboembolische Ereignisse seltener; Diarrhö und Neuropathie traten häufiger auf bei der Oxaliplatin-basierten Therapie [6]. In einer Meta-Analyse aus fünf eingeschlossenen Phase-II und -III Studien, wurde die Wirksamkeit und Sicherheit einer Oxaliplatin-basierten Chemotherapie im Vergleich zu einer Cisplatin-basierten Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom untersucht. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Cisplatin und Oxaliplatin beim Gesamtüberleben. Die Nebenwirkungsprofile unterschieden sich jedoch entsprechend dem angewendeten Platinderivat: mit einer Oxaliplatin-basierten Chemotherapie gab es ein geringeres Risiko für Neutropenien, Anämien, Übelkeit, Alopezie, Thromboembolien, Stomatitis und ein höheres Risiko für neurosensorische Toxizitäten und Thrombozytopenien [7].</p>	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aus Sicht von MSD ist neben der Kombination aus Capecitabin und Oxaliplatin bzw. Cisplatin auch 5-FU in Kombination mit Cisplatin Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation und ist als Teil der zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet anzusehen. Die in den drei Phase III Studien verwendeten Platin-/Fluoropyrimidinhaltigen Kombinationschemotherapien stellen gleichwertige Therapiealternativen und den Therapiestandard in der Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet dar und sind im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zVT für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Die Nutzenbewertung ist auf Basis der Meta-Analyse aus den drei Phase-III-Studien (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062 und KEYNOTE 590) durchzuführen. In der Gesamtschau der Ergebnisse ergibt sich ein Beleg auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der zVT.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>I.35, Z. 29 – 34</p> <p>I.36, Z. 1 – 17</p> <p>I.37, Z. 13 – 30</p> <p>I.38, Z. 28 – 34</p> <p>I.39, Z. 1 – 7</p>	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgte auf Basis der Meta-Analyse patientenindividueller Daten aus den Studien KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062. Von MSD wurde jeweils der letztverfügbare publizierte Datenschnitt vorgelegt. Das IQWiG berücksichtigt diese Daten bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht. Begründet wird dies mit dem Verweis auf die Modulvorlagen, in denen die Ergebnisse der a priori geplanten oder von den Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitte gefordert seien. Für die vorliegende Nutzenbewertung zieht das IQWiG stattdessen die Daten der jeweiligen früheren präspezifizierten Datenschnitte heran.</p> <p>Auf Basis dieser Datenschnitte findet lediglich eine Zusatznutzenbewertung des Endpunkts Gesamtüberleben für die von MSD dargelegten Studien durch das IQWiG statt.</p> <p>MSD Position:</p> <p>Die Vorgaben zur Darstellung von Datenschnitten in der Formatvorlage zu Modul 4 sehen vor, dass in der Regel nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden</p>	<p>Zusammenfassend werden der Nutzenbewertung metaanalytisch zusammengefasste Daten mit näherungsweise herangezogenen Teilpopulationen zu präspezifizierten Datenschnitten aus den Studien Keynote 062 und Keynote 859 zur Endpunktkategorie Mortalität im Vergleich zu einer Chemotherapie, bestehend aus Cisplatin + Capecitabin oder Cisplatin + 5-Fluorouracil oder Oxaliplatin + Capecitabin, zugrunde gelegt. Dabei wird aus der Studie KEYNOTE 062 ausschließlich die Subgruppe der mit Cisplatin + Capecitabin Behandelten betrachtet und die im Dossier vorgelegte Teilpopulation aus KEYNOTE 590 nicht berücksichtigt.</p> <p><u>Zur Vorlage von nicht präspezifizierten Datenschnitten</u></p> <p>Zum Nachweis des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer zu den Studien Keynote 062, Keynote 590 und Keynote 859 und der darauf basierenden Metaanalyse ausschließlich Daten zu nicht präspezifizierten Datenschnitten aus Langzeit-Follow-Ups mit der Begründung zugrunde, dass aufgrund des längeren Beobachtungszeitraums im Vergleich zum präspezifizierten Datenschnitt von einem Informationsgewinn auszugehen sei. Die Ergebnisse zu präspezifizierten Datenschnitten entsprechend der Modulvorlagen hat der pharmazeutische Unternehmer weder in</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>geforderten Datenschnitten erforderlich ist [8]. Diese Formulierung lässt begründete Abweichungen zu. Aus Sicht von MSD stellt ein bedeutender Informationsgewinn, der sich aus einem anderweitig begründeten Datenschnitt ergibt, einen relevanten Grund für eine Abweichung dar.</p> <p>Die jeweiligen geforderten präspezifizierten bzw. nicht - präspezifizierten Langzeit-Follow-Up Datenschnitte fanden zu folgenden Zeitpunkten statt:</p> <p><u>Studie KEYNOTE 062</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vom IQWiG geforderter präspezifizierter finaler Datenschnitt vom 26.03.2019 • Im Dossier präsentierter Langzeit-Follow-Up Datenschnitt vom 19.04.2021 <p><u>Studie KEYNOTE 590</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vom IQWiG geforderter präspezifizierter finaler Datenschnitt vom 02.07.2020 • Im Dossier präsentierter Langzeit-Follow-Up Datenschnitt vom 09.07.2021 <p><u>Studie KEYNOTE 859</u></p>	<p>Modul 4 des Dossiers noch nachträglich im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens - in Kenntnis der entsprechenden Kritik aus der Dossierbewertung des IQWiG und entsprechenden Nachfragen in der mündlichen Anhörung - aufbereitet. Infolgedessen fehlen somit für die vorliegende Bewertung für die präspezifizierten Datenschnitte vom pharmazeutischen Unternehmer aufbereitete Daten für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, die mit Hinblick auf die sachgerechte Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auch nur für Teilpopulationen geeignet sind. Diesbezüglich liegen ausschließlich zum Endpunkt Gesamtüberleben grundsätzlich geeignete Daten vor, die den Anforderungen an die Nachweise zum Zusatznutzen genügen.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Vom IQWiG geforderter präspezifizierter Datenschnitt zur Interimsanalyse I vom 03.10.2022 • Im Dossier präsentierter Langzeit-Follow-Up Datenschnitt vom 22.08.2023 <p>Aufgrund der bei allen drei Studien jeweils beträchtlichen Zeitspanne zwischen den vom IQWiG geforderten präspezifizierten Datenschnitt und dem im vorliegenden Nutzendossier präsentierten Langzeit-Follow-Up lässt sich schließen, dass in dieser Zeit zusätzliche Informationen hinzugekommen sind. Da die Patienten teilweise mehr als ein Jahr länger beobachtet wurden, ist MSD der Ansicht, dass die im Dossier präsentierten Daten die aussagekräftigsten Daten darstellen und für die Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen sind.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Ergebnisse aus den oben genannten, letztverfügbaren publizierten, nicht-präspezifizierten Datenschnitten zum Langzeit-Follow-Up der Studien KEYNOTE 062, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 859 sind zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie heranzuziehen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. G-BA. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2022-B-326. 2023
2. G-BA. Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2022-B-326. 2023
3. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF). S3-Leitlinie Magenkarzinom Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs 2019. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Magenkarzinom/Version_2/LL_Magenkarzinom_Langversion_2.0.pdf. [Zugriff am: 11.04.2024]
4. DGHO. Onkopedia Leitlinie-Magenkarzinom. 2024. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 11.04.2024]
5. Lordick, F., F. Carneiro, S. Cascinu, T. Fleitas, K. Haustermans, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology*, 2022. 33(10): p. 1005-1020.
6. Cunningham, D., N. Starling, S. Rao, T. Iveson, M. Nicolson, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*, 2008. 358(1): p. 36-46.
7. Huang, J., Y. Zhao, Y. Xu, Y. Zhu, J. Huang, et al. Comparative effectiveness and safety between oxaliplatin-based and cisplatin-based therapy in advanced gastric cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget*, 2016. 7(23): p. 34824-31.
8. G-BA. Anlage II.6: Modul 4 – Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021". 2021; Verfügbar unter: 2021-12-16_Anl2_6_Modul4.pdf (g-ba.de).

5.2 Stellungnahme Eisai GmbH

Datum	17.04.2024
Stellungnahme zu	Pembrolizumab/Keytruda® (Neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-Expression ≥ 1 , HER2-, Erstlinie, Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Chemotherapie) Vorgangsnummer 2024-01-01-D-1024
Stellungnahme von	Eisai GmbH Edmund-Rumpler-Straße 3 60549 Frankfurt am Main

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Die Eisai GmbH vertreibt als forschendes Pharmaunternehmen Onkologika in verschiedenen Indikationen; dazu zählt auch der Tyrosinkinase-Inhibitor Lenvima® (Wirkstoff Lenvatinib).</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Lenvima® umfasst:</p> <ul style="list-style-type: none">• „Lenvima® ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat.“• „Lenvima® ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben.“• „Lenvima® ist in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, angezeigt.“ (Eisai 2023) <p>I.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Siehe zudem die weiteren Ausführungen zu den spezifischen Aspekten.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Rahmen des sog. LEAP-Studienprogrammes (Lenvatinib + Pembrolizumab) wird in der pivotalen Phase-3 Studie MK-7902-015 (E7080-G000-321/LEAP-015) die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Chemotherapie gegenüber dem Standard of Care zur Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-negativen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren untersucht. Auf Basis dieser Studie wird eine Zulassungserweiterung im Anwendungsgebiet dieses Nutzenbewertungsverfahrens bei der Europäischen Arzneimittelbehörde angestrebt. (Clinical Trials 2024)</p> <p>Das für diese Stellungnahme relevante Anwendungsgebiet von Keytruda® lautet:</p> <p>„KEYTRUDA ist in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platinbasierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).“ (MSD 2024)</p> <p>Aus diesem Grund sehen wir uns im Kreis der Hersteller, die von der frühen Nutzenbewertung von Pembrolizumab/Keytruda® im Anwendungsgebiet des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs betroffen und somit stellungnahmeberechtigt sind.</p> <p><u>Stellungnahme: Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus Januar 2024 nicht nachvollziehbar</u></p> <p>In Abschnitt I1 „Kurzfassung der Nutzenbewertung“ seines Nutzenbewertungsberichts führt das IQWiG aus, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) in diesem Verfahren nach der Einreichung des Nutzendossiers durch MSD am 29.12.2023 seitens des G-BA am 9.1.2024 angepasst wurde. Eine Begründung dafür wird im Bericht des IQWiG nicht angeführt. Auch das auf der Homepage des G-BA gleichzeitig mit den Modulteilen 1 – 4A sowie dem Nutzenbewertungsbericht des IQWiG veröffentlichte Dokument „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ gibt keine hinreichende Auskunft über die Gründe, weswegen der G-BA die Notwendigkeit sah, die ursprüngliche, im Februar 2023 beratene ZVT, anzupassen. (IQWiG 2024) (G-BA 2024)</p> <p>Aufgrund der zeitlichen Koinzidenz zwischen Erscheinen der neuen S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus“ der AWMF (Version 4) im Dezember 2023 und der Änderung der ZVT durch den G-BA im Januar 2024 ist davon auszugehen, dass die Änderung hierin begründet liegt. Dem entgegen bildet die Evidenzrecherche der Fachabteilung Medizin im Dokument „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ jedoch die</p>	<p>Die in Leitlinien und von den wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften genannten Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Doublett- oder Triplett-Kombinationstherapien umfassen sowohl zugelassene als auch für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassene Arzneimittel. Aus der vorliegenden Evidenz lässt sich nicht ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln gegenüber den im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse regelhaft vorzuziehen wäre. Die Voraussetzungen gemäß § 6 Abs. 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV), um ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen, liegen damit nicht vor.</p> <p>Insgesamt bestimmt der G-BA daher die zugelassenen Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Doublett- oder Triplett-Kombinationstherapien sowie Nivolumab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Kombinationschemotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Inhalte der Version 3 der S3-Leitlinie aus dem Jahr 2022 getroffenen Therapieempfehlungen ab. (AWMF 2023) (G-BA 2024) Eisai bittet den G-BA um Berücksichtigung und ggfs. Anpassung der Dokumentation.	zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literaturverzeichnis

Eisai 2023. Eisai GmbH. Fachinformation LENVIMA® 4 mg/10 mg Hartkapseln. Stand November 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 15.04.2024.

Clinical Trials 2024. ClinicalTrials.gov. NCT04662710. Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04662710>, abgerufen am: 15.04.2024

MSD 2024. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation Keytruda® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand März 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de> abgerufen am: 15.04.2024.

IQWiG 2024. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1755. Pembrolizumab (Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, HER2-negativ) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1046/#nutzenbewertung>, abgerufen am: 04.04.2024

G-BA 2024. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-Expression ≥ 1 , HER2-, Erstlinie, Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Chemotherapie). Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1046/#zweckmaessige-vergleichstherapie>, abgerufen am: 15.04.2024.

AWMF 2023. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 4.0, 2023, AWMF-Registernummer: 021-023OL. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oesophaguskarzinom/>, abgerufen am: 15.04.2024

5.3 Stellungnahme Astellas Pharma GmbH

Datum	22.04.2024
Stellungnahme zu	Pembrolizumab/Keytruda®
Stellungnahme von	<i>Astellas Pharma GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Astellas Pharma GmbH nimmt zu der am 2. April 2024 veröffentlichten Nutzenbewertung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu dem Wirkstoff Pembrolizumab (Keytruda®) in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Chemotherapie im neuen Anwendungsgebiet „Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-Expression ≥ 1, HER2-, Erstlinie“, im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung (1).</p> <p>Astellas ist ein forschendes Pharmaunternehmen mit umfassenden klinischen Entwicklungsprogrammen im Bereich der Karzinome des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, u. a. mit dem sich gegenwärtig in der Zulassung befindlichen Wirkstoff Zolbetuximab.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Siehe zudem die weiteren Ausführungen zu den spezifischen Aspekten.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 1, Absatz 7, Zeilen 2-6	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG erstellte die vorliegende Nutzenbewertung unter Einbindung eines externen Sachverständigen. Laut Nutzenbewertung beinhaltet die Beratung „[...] die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen“.</p> <p>Astellas begrüßt die Einbindung von externen Sachverständigen in die Nutzenbewertung. Gleichzeitig bleibt unklar, welchen Beitrag der Sachverständige im Rahmen der Nutzenbewertung geleistet hat.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Eine transparente Darstellung der Beiträge des externen Sachverständigen und der Fragen des IQWiG als Bestandteil der Nutzenbewertung wären wünschenswert.</p>	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 18 Zeile 1 bis Seite 19, Absatz 3, Zeile 3	<p>Anmerkung: Aufgrund der Änderungen des 5. Kapitels der Verfahrensordnung im Zuge aktualisierter gesetzlicher Vorgaben durch das GKV-Finanzstabilisierungsgesetz und ALBVVG wurden mehrere Therapieoptionen und Regime der zuvor festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet seitens Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gestrichen (2).</p> <p>Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie nach Einreichung des Dossiers (3) durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) (29.12.2023) am 09.01.2024 angepasst. Der pU bezieht sich in Modul 3A auf die zuvor festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (Therapie nach ärztlicher Maßgabe) vom 21.02.2023, die keine Einschränkungen bezüglich des Einsatzes verschiedener Wirkstoffkombinationen je nach Lokalisation (bspw. Ösophagus) enthielt, und zudem folgende Wirkstoffkombinationen umfasste (4):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5-FU + Oxaliplatin • 5-FU + Oxaliplatin + Folinsäure • Docetaxel + Oxaliplatin + 5-FU + Folinsäure • Docetaxel + Oxaliplatin + 5-FU 	<p>Die in Leitlinien und von den wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften genannten Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Doublett- oder Triplett-Kombinationstherapien umfassen sowohl zugelassene als auch für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassene Arzneimittel. Aus der vorliegenden Evidenz lässt sich nicht ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln gegenüber den im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse regelhaft vorzuziehen wäre. Die Voraussetzungen gemäß § 6 Abs. 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV), um ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen, liegen damit nicht vor.</p> <p>Insgesamt bestimmt der G-BA daher die zugelassenen Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Doublett- oder Triplett-Kombinationstherapien sowie Nivolumab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Kombinationschemotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar,</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann der G-BA ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation gilt, unter Zutreffen eines der angegebenen Unterpunkte, u. a. Unterpunkt 2 (2, 5):</p> <p>„2. (...) die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelmäßig vorzuziehen ist (...)“.</p> <p>Die u. a. in der Nutzenbewertung gestrichenen zweckmäßigen Vergleichstherapien FOLFOX und FLOT sind fester Bestandteil des Versorgungsstandards in der Indikation (6, 7) (lokal fortgeschrittenes, inoperables oder metastasiertes Adenokarzinom des Magens oder gastroösophagealen Übergangs) und besitzen einen hohen Verordnungsanteil. In diesem Zusammenhang ist</p>	<p>welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	unklar, wie seitens des G-BA der Begriff "regelhaft" zu interpretieren ist. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Rationale zur Aktualisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sollte detailliert und transparent dargelegt werden.	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pembrolizumab (Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, HER2-negativ). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 1755 [online]. Stand: 27.03.2024. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7397/2024-01-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab_D-1024.pdf [Zugriff: 18.04.2024]. 2024.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über Änderungen der Verfahrensordnung: Änderungen des 5. Kapitels aufgrund aktualisierter gesetzlicher Vorgaben (GKV-FinStG; ALBVVG) [online]. Stand: 04.04.2024. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6546/2024-04-04_VerfO_Aenderung-5-Kapitel-GKV-FinStG-ALBVVG.pdf [Zugriff: 17.04.2024]. 2024.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-Expression ≥ 1 , HER2-, Erstlinie, Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Chemotherapie). Zweckmäßige Vergleichstherapie [online]. Stand: 01.2024. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1046/#zweckmaessige-vergleichstherapie> [Zugriff: 18.04.2024]. 2024.
4. MSD Sharp & Dohme GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Pembrolizumab (KEYTRUDA®). Modul 3 A. KEYTRUDA® in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) [online]. Stand: 29.12.2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7394/2023_12_29_Modul3A_Pembrolizumab.pdf [Zugriff: 18.04.2024]. 2023.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anhang 1: Anlage II zum 5. Kapitel – Modul 3: Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. Stand: 04.04.2024. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10378/2024-04-04_VerfO_Aenderung-5-Kapitel-Anlage-II-5-Modul-3_WZ.pdf [Zugriff: 18.04.2024]. 2024.
6. Lordick, F., Al-Batran, S.-E., Arnold, D., Borner, M., Bruns, C. J. et al. Onkopedia-Leitlinie: Magenkarzinom [online]. Stand: 03.2024. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html#ID0EGAAG> [Zugriff: 18.04.2024]. 2024.
7. Möhler, M., Bender T., Oestreicher, G. S3-Leitlinie Magenkarzinom Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs. Langversion 2.0 – August 2019. AWMF-Registernummer: 032/009OL [online]. Stand: 31.08.2019. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-009I_S3_Magenkarzinom_Diagnostik_Therapie_Adenokarzinome_oesophagogastraler_Uebergang_2019-12.pdf [Zugriff: 18.04.2024]. 2019.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

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

Literaturverzeichnis

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF) 2019. S3-Leitlinie Magenkarzinom, Langversion 2.0, AWMF Registernummer: 032/009OL. [Abgerufen am: 23.04.2024]
2. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S , et al. 2022. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35914639> [Abgerufen am: 23.04.2024]
3. Obermannova R, Alsina M, Cervantes A , et al. 2022b. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35914638> [Abgerufen am: 23.04.2024]
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF) 2023. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 4.0, AWMF-Registernummer: 021-023OL. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oesophaguskarzinom> [Abgerufen am: 23.04.2024]
5. Stahl M, Al-Batran S-E, Borner M , et al. 2023. Onkopedia Leitlinie Ösophaguskarzinom. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom/@@guideline/html/index.html> [Abgerufen am: 23.04.2024]
6. Lordick F, Al-Batran S-E, Dirk Arnold MB , et al. 2024. Onkopedia Leitlinie Magenkarzinom. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html> [Abgerufen am: 23.04.2024]

5.4 Stellungnahme Amgen GmbH

Datum	23. April 2024
Stellungnahme zu	Pembrolizumab / Keytruda®
Stellungnahme von	<i>Amgen GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Planungssicherheit und Verlässlichkeit bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zu gewährleisten</p> <p>Die vom G-BA im Jahr 2023 ursprünglich bestimmte zweckmäßig Vergleichstherapie (ZVT) für das vorliegende Verfahren wurde, nach Einreichung des Nutzendossiers durch den Hersteller, am 09.01.2024 erneut durch den G-BA geändert.</p> <p>Mit dieser Anpassung finden im Anwendungsgebiet in den maßgeblichen Leitlinien (1-6) empfohlene und in der Versorgung hoch relevante und regelhaft eingesetzt Wirkstoffkombinationen wie beispielweise</p> <ul style="list-style-type: none">• 5-FU + Oxaliplatin• 5-FU + Oxaliplatin + Folinsäure (FOLFOX)• Docetaxel + Oxaliplatin + 5-FU + Folinsäure (FLOT)• Docetaxel + Oxaliplatin + 5-FU <p>keine Berücksichtigung mehr, obwohl bei der Bestimmung der ZVT explizit auf die gegebene Versorgungsrealität abzustellen ist. Damit sind nun auch vom pharmazeutischen Unternehmen in der vorliegenden Studienplanung berücksichtigte Therapieoptionen nicht mehr Teil der ZVT.</p> <p>Für die Planung klinischer Studien sind pharmazeutische Unternehmen auf die Verlässlichkeit einer Beratung zur ZVT durch den G-BA angewiesen. Ansonsten besteht die Gefahr, dass eigentlich patientenrelevante Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen neuer Arzneimittel aufgrund rein formalistischer Aspekte</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Siehe zudem die weiteren Ausführungen zu den spezifischen Aspekten.</p> <p>Die in Leitlinien und von den wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften genannten Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Doublett- oder Triplett-Kombinationstherapien umfassen sowohl zugelassene als auch für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassene Arzneimittel. Aus der vorliegenden Evidenz lässt sich nicht ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln gegenüber den im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse regelhaft vorzuziehen wäre. Die Voraussetzungen gemäß § 6 Abs. 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV), um ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen, liegen damit nicht vor.</p> <p>Insgesamt bestimmt der G-BA daher die zugelassenen Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Doublett- oder Triplett-Kombinationstherapien sowie Nivolumab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Kombinationschemotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nicht mehr herangezogen werden. Auch wenn aufgrund neuer medizinischer Erkenntnisse eine Anpassung der ZVT durchgeführt wird, sollte die bestehende Studienlage stets weiterhin Berücksichtigung bei der Bestimmung der ZVT finden.</p>	<p>zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.</p>
<p>Relevanz von patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik und Lebensqualität im Anwendungsgebiet</p> <p>Die im Anwendungsgebiet betroffenen Patientinnen und Patienten leiden an einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs und befinden sich damit in einer palliativen Therapiesituation. Neben der Verlängerung des Überlebens ist das Haupttherapieziel somit der Erhalt der Lebensqualität (1).</p> <p>Umso bedauerlicher ist es, dass die in den vorliegenden Studien erhobenen hochrelevanten Daten zur Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität vom IQWiG, beispielsweise mit Verweis auf eine teils fehlende Präspezifizierung der dargestellten Datenschnitte, nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen wurden. Für eine Einordnung möglicher Ergebnisunsicherheiten stehen dem IQWiG im Nutzenbewertungsverfahren entsprechende Methoden bereit. Ein grundsätzlicher Ausschluss scheint hingegen nicht sachgemäß.</p> <p>Bei den in den vorliegenden Studien verwendeten Instrumenten, dem EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22 und EQ-5D VAS, handelt es sich um</p>	<p>Insgesamt sind die für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vorgelegten Daten zu den präspezifizierten Datenschnitten jeweils unvollständig und bieten daher keine geeignete Datenbasis zur Durchführung einer quantitativen oder qualitativen Zusammenfassung: Für die aus der Subgruppenanalyse der mit Cisplatin + Capecitabin behandelten Personen stammende, näherungsweise herangezogene Teilpopulation der Studie KEYNOTE 062 liegen für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen insgesamt keine Daten zum präspezifizierten Datenschnitt vor. Aus der Studie KEYNOTE 859 liegen für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität für die näherungsweise herangezogene Teilpopulation zwar Daten zum präspezifizierten Datenschnitt vor. Diese sind jedoch unvollständig, weil nicht für alle Skalen der eingesetzten EORTC-Instrumente Ergebnisse dargestellt sind. Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen lagen aus der Studie KEYNOTE 859 für die näherungsweise herangezogene Teilpopulation keine Ergebnisse zu einem präspezifizierten Datenschnitt vor. Das alleinige Heranziehen der Ergebnisse der Studie KEYNOTE 859 für die näherungsweise herangezogenen Teilpopulationen beider Studien kommt somit nicht in Betracht.</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>validierte Fragebögen, deren Ergebnisse unmittelbar patientenrelevant sind.</p> <p>Die Ergebnisse zur Symptomatik und zur Lebensqualität sollten daher grundsätzlich Eingang in die Abwägungen zum Zusatznutzen neuer Therapieoptionen finden und dürfen nicht pauschal ausgeschlossen werden.</p>	<p>Im Ergebnis werden die vorgelegten Daten zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen als nicht bewertbar erachtet, da wesentliche Anforderungen an die Nachweise zum Zusatznutzen als nicht erfüllt zu betrachten sind und diese Datengrundlage insgesamt eine sachgerechte Bewertung nicht ermöglicht.</p> <p>Unter Berücksichtigung des nur geringen Vorteils im Endpunkt Gesamtüberleben kann unter anderem auch keine Abwägung gegenüber den Endpunkten der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vorgenommen werden. In der Gesamtbetrachtung lässt sich daher ein Zusatznutzen nicht mit der erforderlichen Sicherheit ableiten.</p> <p>Im Ergebnis wird daher vom G-BA festgestellt, dass für Pembrolizumab in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie in der Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren mit CPS ≥ 1 ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

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

Literaturverzeichnis

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF) 2019. S3-Leitlinie Magenkarzinom, Langversion 2.0, AWMF Registernummer: 032/009OL. [Abgerufen am: 23.04.2024]
2. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S , et al. 2022. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35914639> [Abgerufen am: 23.04.2024]
3. Obermannova R, Alsina M, Cervantes A , et al. 2022b. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35914638> [Abgerufen am: 23.04.2024]
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF) 2023. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 4.0, AWMF-Registernummer: 021-023OL. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oesophaguskarzinom> [Abgerufen am: 23.04.2024]
5. Stahl M, Al-Batran S-E, Borner M , et al. 2023. Onkopedia Leitlinie Ösophaguskarzinom. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom/@@guideline/html/index.html> [Abgerufen am: 23.04.2024]
6. Lordick F, Al-Batran S-E, Dirk Arnold MB , et al. 2024. Onkopedia Leitlinie Magenkarzinom. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html> [Abgerufen am: 23.04.2024]

5.5 Stellungnahme BeiGene Germany GmbH

Datum	23. April 2024
Stellungnahme zu	Pembrolizumab/KEYTRUDA® IQWiG-Bericht – Nr. 1755 Projekt: A24-02 Version: 1.0 Stand: 27.03.2024 Veröffentlichung: 02.04.2024
Stellungnahme von	<i>BeiGene Germany GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die BeiGene Germany GmbH möchte nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach § 35a SGB V (2024-01-01-D-1024) als Kombinationstherapie mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ($CPS \geq 1$) nehmen.</p> <p>Hierzu wird auf die folgenden Aspekte der Nutzenbewertung näher eingegangen:</p> <ul style="list-style-type: none">- Näherungsweise herangezogene Teilpopulationen und Datenschnitte der Studien KEYNOTE 062, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 859	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Siehe zudem die weiteren Ausführungen zu den spezifischen Aspekten.</p>
Näherungsweise herangezogene Teilpopulationen und Datenschnitte der Studien KEYNOTE 062, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 859	<u>Zur Vorlage von nicht präspezifizierten Datenschnitten</u>

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die BeiGene Germany GmbH begrüßt es, dass das IQWiG im Rahmen seiner Nutzenbewertung die näherungsweise relevanten Teilpopulationen der Studien KEYNOTE 062 und KEYNOTE 859 betrachtet und für die Nutzenbewertung heranzieht.</p> <p>Eine Bewertung der Datenschnitte des Langzeit-Follow-Up der Studien KEYNOTE 062, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 859 als ergänzende Evidenz hätte in unseren Augen einen wertvollen Vergleich mit den prädefinierten Datenschnitten der Studien ermöglicht. Zudem hätte ein potenzieller Informationsgewinn durch den längeren Beobachtungszeitraum der späteren Datenschnitte berücksichtigt werden können.</p>	<p>Zum Nachweis des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer zu den Studien Keynote 062, Keynote 590 und Keynote 859 und der darauf basierenden Metaanalyse ausschließlich Daten zu nicht präspezifizierten Datenschnitten aus Langzeit-Follow-Ups mit der Begründung zugrunde, dass aufgrund des längeren Beobachtungszeitraums im Vergleich zum präspezifizierten Datenschnitt von einem Informationsgewinn auszugehen sei. Die Ergebnisse zu präspezifizierten Datenschnitten entsprechend der Modulvorlagen hat der pharmazeutische Unternehmer weder in Modul 4 des Dossiers noch nachträglich im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens - in Kenntnis der entsprechenden Kritik aus der Dossierbewertung des IQWiG und entsprechenden Nachfragen in der mündlichen Anhörung - aufbereitet. Infolgedessen fehlen somit für die vorliegende Bewertung für die präspezifizierten Datenschnitte vom pharmazeutischen Unternehmer aufbereitete Daten für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, die mit Hinblick auf die sachgerechte Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auch nur für Teilpopulationen geeignet sind. Diesbezüglich liegen ausschließlich zum Endpunkt Gesamtüberleben grundsätzlich geeignete Daten vor, die den Anforderungen an die Nachweise zum Zusatznutzen genügen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literaturverzeichnis

5.6 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.04.2024
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Keytruda)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. April 2024 eine Nutzenbewertung zu Pembrolizumab (Keytruda) von MSD Sharp & Dohme GmbH veröffentlicht.</p> <p>Pembrolizumab ist in einem weiteren neuen Anwendungsgebiet in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie zugelassen zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER 2-negativen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1).</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine Reihe an Therapiealternativen fest:</p> <ul style="list-style-type: none">• Cisplatin + Capecitabin oder• Oxaliplatin + Capecitabin oder• Cisplatin + S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) oder• Cisplatin + 5-Fluorouracil (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus) oder• Cisplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus) oder• Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin oder	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Siehe zudem die weiteren Ausführungen zu den spezifischen Aspekten.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Epirubicin + Cisplatin + 5-Fluorouracil oder • Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin oder • Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil oder • Nivolumab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platinbasierter Kombinationschemotherapie (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (Combined Positive Score [CPS] \geq 5)) oder • 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Epirubicin (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus) <p>In seiner Bewertung sieht das IQWiG einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Die Bewertung basiert auf einem Vorteil beim Gesamtüberleben, der als erheblich eingestuft wird. Die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen seien jedoch nicht geeignet. Der Hersteller beansprucht einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweck-</p>	<p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.</p> <p>Es liegt eine gemeinsame schriftliche Äußerung der Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie und Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) vor.</p> <p>Unter den unter Ziffer 1) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Für die vorliegende Therapiesituation werden in den Leitlinien verschiedene Platin- und Fluoropyrimidin-basierte Kombinationschemotherapien genannt. Demnach wird eine Platin- und Fluoropyrimidin-haltige Doublett- oder Triplett-Kombinationstherapie empfohlen. Bezogen auf die Platin-Komponente wird hierbei konkret auf Cisplatin und Oxaliplatin abgestellt. In Hinblick auf die Fluoropyrimidin-Komponente werden 5-Fluorouracil, Capecitabin und S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) genannt. Weiterhin wird bei Tumoren mit erhöhtem PD-L1 Combined Positive Score (CPS) der Einsatz der Immuncheckpoint-Inhibitoren Nivolumab oder Pembrolizumab zusammen mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-haltigen Kombination jeweils entsprechend ihrer Zulassung empfohlen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gemäß aktuellen Leitlinien und schriftlicher Äußerung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie ist für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs der HER2-Status entscheidend. Demnach stellt bei HER2-negativen Patientinnen und Patienten die Chemotherapie-Doublette aus einem Fluoropyrimidin (5-Fluorouracil oder Capecitabin) und einem Platinanalogon (Cisplatin oder Oxaliplatin) die Basis in der systemischen Erstlinientherapie dar, wobei die Lokalisation gastroösophagealer Übergang oder Magen keine entscheidende Rolle spielen. Die Wirkstoffe Oxaliplatin und Cisplatin seien hinsichtlich der Wirksamkeit mindestens als gleichwertig zu betrachten, wobei Oxaliplatin aufgrund seines besseren Sicherheits- und Nebenwirkungsprofils mehrheitlich eingesetzt werde. Bei PD-L1-positiven Tumoren bilde die Hinzunahme eines Immuncheckpoint-Inhibitors den derzeitigen Standard in der Erstlinientherapie.</p> <p>Mit Beschluss vom 19. Mai 2022 wurde in der Nutzenbewertung für Nivolumab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Kombinationschemotherapie für die Erstlinienbehandlung der HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 (Combined Positive Score [CPS] \geq 5) exprimieren, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber FOLFOX (5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin) oder XELOX (Capecitabin + Oxaliplatin) festgestellt.</p> <p>Bei der vorliegenden Zulassungserweiterung von Pembrolizumab wurde in der Fachinformation von Pembrolizumab die Indikation des HER2-</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs aus dem Anwendungsgebiet „Ösophaguskarzinom“ in das zu bewertende Anwendungsgebiet „Adenokarzinom des Magens oder des GEJ“ verschoben¹. Infolgedessen ist Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie auch unter rein formellen Gesichtspunkten nicht als eine zugelassene Therapieoption im zu bewertenden Anwendungsgebiet von Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zu berücksichtigen.</p> <p>Die in Leitlinien und von den wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften genannten Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Doublett- oder Triplett-Kombinationstherapien umfassen sowohl zugelassene als auch für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassene Arzneimittel. Aus der vorliegenden Evidenz lässt sich nicht ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln gegenüber den im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse regelhaft vorzuziehen wäre. Die Voraussetzungen gemäß § 6 Abs. 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV), um ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen, liegen damit nicht vor.</p> <p>Insgesamt bestimmt der G-BA daher die zugelassenen Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Doublett- oder Triplett-Kombinationstherapien sowie Nivolumab in Kombination mit</p>

1 https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0117-epar-assessment-report-variation_en.pdf

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Kombinationschemotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literatur:

5.7 Stellungnahme AIO_DGHO_DGVS

Datum	23. April 2024
Stellungnahme zu	Pembrolizumab, Magenkarzinom HER2-
Stellungnahme von	<i>AIO, DGHO, DGVS</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie; DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Pembrolizumab (Keytruda®) ist ein weiteres Verfahren der frühen Nutzenbewertung für ein neues Arzneimittel zur systemischen Therapie des Adenokarzinoms des Magens und des gastroösophagealen Übergangs. Pembrolizumab wird angewendet in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2- Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1). Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Pembrolizumab</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppen</th> <th rowspan="2">ZVT (Veröffentlichung auf der Homepage des G-BA)</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>		Subgruppen	ZVT (Veröffentlichung auf der Homepage des G-BA)	pU		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit							<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Siehe zudem die weiteren Ausführungen zu den spezifischen Aspekten.</p>			
Subgruppen	ZVT (Veröffentlichung auf der Homepage des G-BA)			pU		IQWiG															
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie; DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-	<ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin + Capecitabin oder • Oxaliplatin + Capecitabin oder • Cisplatin + S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) oder • Cisplatin + 5-Fluorouracil (Adenokarzinom des Ösophagus) oder • Cisplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure (Adenokarzinom des Ösophagus) oder • Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin oder • Epirubicin + Cisplatin + 5-Fluorouracil oder • Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin oder • Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil oder • Nivolumab + FP- und Platin-basierter Chemotherapie (CPS ≥ 5) oder • 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Epirubicin (Adenokarzinom des Ösophagus) 	beträchtlich	Beleg	nicht quantifizierbar	Hinweis
<p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) umfasst alle zugelassenen und in der Versorgung eingesetzten Arzneimittel. Eine Anpassung der ZVT fand am 9. Januar 2024 statt. Basis in der systemischen Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem, HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs ist die Chemotherapie-Doublette aus einem Fluoropyrimidin (5-Fluorouracil oder Capecitabin, FP) und einem Platinanalogon (Cisplatin oder Oxaliplatin). Mehrheitlich wird Oxaliplatin aufgrund des besseren Sicherheits- und 					

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie; DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nebenwirkungsprofils eingesetzt. Bei der Wahl der Systemtherapie für Adenokarzinome des oberen GI Traktes spielt die Lokalisation „gastroösophagealer Übergang“ oder „Magen“ keine entscheidende Rolle.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basis der frühen Nutzenbewertung sind die Daten der internationalen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie KEYNOTE 859 zum Vergleich einer Kombination von Pembrolizumab mit FP- und Platin-haltiger Chemotherapie vs der Chemotherapie. Die Daten werden ergänzt mit Ergebnissen der Studien KEYNOTE 062 und KEYNOTE 590. • Die Hinzunahme von Pembrolizumab führte zur Steigerung der Ansprechrate, zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, sowie zur signifikanten und nachhaltigen Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. • Das Nebenwirkungsprofil von Pembrolizumab entspricht den bisherigen Erfahrungen. Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse lag im Pembrolizumab-Arm höher als im Placebo-Arm. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Pembrolizumab aus der Studie KEYNOTE 859 den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). <p>Die Immuncheckpoint-Inhibitoren gehören bei Pat. mit HER2-, PD-L1+, fortgeschrittenem Adenokarzinom von Magen oder gastroösophagealem Übergang jetzt zum Standard in der Erstlinientherapie.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Das Magenkarzinom gehört zu den häufigen malignen Erkrankungen. Wie in anderen Teilen der westlichen Welt nimmt die Inzidenz auch in Deutschland in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich ab. Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Die Prognose der Pat. wird vor allem vom Stadium, aber auch von Histologie, Allgemeinzustand und Komorbidität bestimmt.</p>	

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie; DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

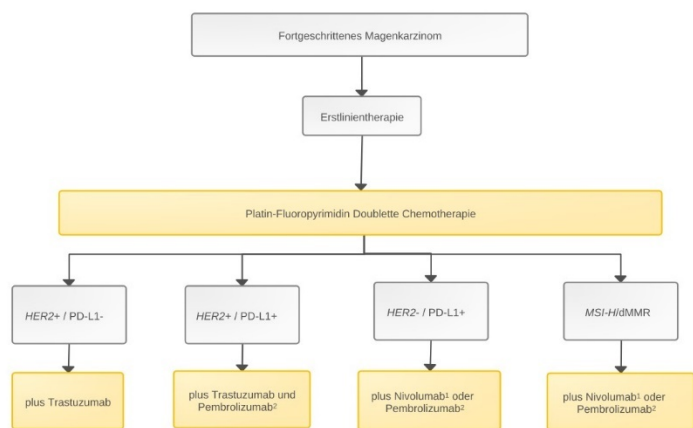
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In frühen und lokal begrenzten Stadien ist der Therapieanspruch kurativ, im metastasierten Stadium besteht nach dem heutigen Stand des Wissens keine kurative Therapieoption [1-3]. Vor Einleitung einer systemischen Therapie im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium ist der HER2 Status zu überprüfen, da dieser Auswirkungen auf die Therapiemöglichkeiten hat.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Ein aktueller Therapiealgorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt.</p> <p>Abbildung 1: Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms [2]</p>	

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie; DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)

Algorithmus für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms



Legende:
¹ Nivolumab in Europa zugelassen bei PD-L1 CPS ≥ 5 entsprechend Checkmate-649-Studie; ² Pembrolizumab in Europa zugelassen bei Adenokarzinomen des Ösophagus bei PD-L1 CPS ≥ 10 entsprechend Keynote-590-Studie und bei HER2 negativen und HER2 positiven Adenokarzinomen des Magens und ösophago-gastralen Übergangs bei PD-L1 CPS ≥ 1 entsprechend Keynote-859-Studie und Keynote 811-Studie.

Pembrolizumab ist ein Anti-PD-L1-Antikörper. Pembrolizumab ist bereits zugelassen zur Monotherapie des **nicht-resezierbaren oder metastasierten Magenkarzinoms mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer vorherigen Therapie.**

Daten aus Phase-III-Studien zur Kombination mit Chemotherapie in der Erstlinientherapie des HER2-Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie; DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
<p>Tabelle 2: Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie bei Pat. mit HER2-, PD-L1+, fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergang</p>									
Studie	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ³)		
KEYNOTE 859 [4]	fortgeschritten nicht resezierbar, oder metastasiert, HER2-, PD-L1 ≥ 1	Cisplatin + 5FU oder Oxaliplatin + Capecitabin	Cisplatin + 5FU oder Oxaliplatin + Capecitabin + Pembrolizumab	1235	42,6 ⁶ vs 51,8 p = 0,001	5,6 vs 6,9 0,73 ⁷ p < 0,001	11,4 vs 13,0 0,75 p < 0,001		
KEYNOTE 590 [5]	fortgeschritten nicht resezierbar, oder metastasiert, HER2-, PD-L1 ≥ 1	Cisplatin + 5FU	Cisplatin + 5FU + Pembrolizumab	80	23,3 ⁶ vs 43,2 p = 0,064	6,1 vs 6,3 0,68 p = 0,164	10,1 vs 12,7 0,78 p = 0,324		
KEYNOTE 062 [6]	fortgeschritten nicht resezierbar, oder metastasiert, HER2-, PD-L1 ≥ 1	Cisplatin + 5FU oder Capecitabin	Cisplatin + 5FU oder Capecitabin + Pembrolizumab	505	37,2 ⁶ vs 49,4 p = 0,006	6,6 vs 6,9 0,83 p = 0,053	11,1 vs 12,5 0,85 p = 0,075		

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie; DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
 DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
¹ N - Anzahl Pat.; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie ; ⁷ Hazard Ratio für neue Therapie ; ⁸ n.e. – Median nicht erreicht;	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>Aus den Unterlagen geht hervor, dass es im Verlauf des Verfahrens eine Änderung der ZVT gab. In der Versorgung wird als Chemotherapie eine Doublette empfohlen. Diese beinhaltet</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fluoropyrimidin: 5-FU, Capecitabin • Platin: Cisplatin, Oxaliplatin <p>Zahlreiche randomisierte und kontrollierte Studien zeigen mindestens Gleichwertigkeit von Oxaliplatin und Cisplatin hinsichtlich der Wirksamkeit (Ansprechrate, Progressions-freies und Gesamtüberleben) bei Patienten mit Magenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium. Oxaliplatin zeigt im Vergleich zu Cisplatin ein insgesamt besseres Sicherheits- und Nebenwirkungsprofil. Vorteile von Oxaliplatin sind eine geringere Rate und Schwere von Übelkeit und Erbrechen, deutlich seltener Schädigung der Niere und keine Schädigung des Gehörs. Oxaliplatin hat sich deshalb, und auch wegen der einfacheren Anwendbarkeit, in der klinischen Routineversorgung in Deutschland, Europa und weiten Teilen der Welt durchgesetzt.</p>	<p>Für die vorliegende Therapiesituation werden in den Leitlinien verschiedene Platin- und Fluoropyrimidin-basierte Kombinationschemotherapien genannt. Demnach wird eine Platin- und Fluoropyrimidin-haltige Doublett- oder Triplett-Kombinationstherapie empfohlen. Bezogen auf die Platin-Komponente wird hierbei konkret auf Cisplatin und Oxaliplatin abgestellt. In Hinblick auf die Fluoropyrimidin-Komponente werden 5-Fluorouracil, Capecitabin und S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) genannt. Weiterhin wird bei Tumoren mit erhöhtem PD-L1 Combined Positive Score (CPS) der Einsatz der Immuncheckpoint-Inhibitoren Nivolumab oder Pembrolizumab zusammen mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-haltigen Kombination jeweils entsprechend ihrer Zulassung empfohlen.</p> <p>Gemäß aktuellen Leitlinien und schriftlicher Äußerung der wissenschaftlich-medizinischen</p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Oxaliplatin hat auch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom im fortgeschrittenen Tumorstadium das ältere und nebenwirkungsreichere Cisplatin weitgehend ersetzt.</p>	<p>Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie ist für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs der HER2-Status entscheidend. Demnach stellt bei HER2-negativen Patientinnen und Patienten die Chemotherapie-Doublette aus einem Fluoropyrimidin (5-Fluorouracil oder Capecitabin) und einem Platinanalogon (Cisplatin oder Oxaliplatin) die Basis in der systemischen Erstlinientherapie dar, wobei die Lokalisation gastroösophagealer Übergang oder Magen keine entscheidende Rolle spielen. Die Wirkstoffe Oxaliplatin und Cisplatin seien hinsichtlich der Wirksamkeit mindestens als gleichwertig zu betrachten, wobei Oxaliplatin aufgrund seines besseren Sicherheits- und Nebenwirkungsprofils mehrheitlich eingesetzt werde. Bei PD-L1-positiven Tumoren bilde die Hinzunahme eines</p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Immuncheckpoint-Inhibitors den derzeitigen Standard in der Erstlinientherapie.</p> <p>Die in Leitlinien und von den wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften genannten Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Doublett- oder Triplett-Kombinationstherapien umfassen sowohl zugelassene als auch für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassene Arzneimittel. Aus der vorliegenden Evidenz lässt sich nicht ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln gegenüber den im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse regelhaft vorzuziehen wäre. Die Voraussetzungen gemäß § 6 Abs. 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV), um ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen, liegen damit nicht vor.</p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Insgesamt bestimmt der G-BA daher die zugelassenen Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Doublett- oder Triplett-Kombinationstherapien sowie Nivolumab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Kombinationschemotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.</p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Im Zentrum der frühen Nutzenbewertung steht die Studie KEYNOTE 859. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [4]. Im Dossier wird die zulassungsrelevante Population der PD-L1-positiven Pat. ausgewertet.</p> <p>Darüber hinaus werden im Dossier Daten aus den randomisierten Studien KEYNOTE 062 [6] und KEYNOTE 590 [5] präsentiert.</p>	<p>Zusammenfassend werden der Nutzenbewertung metaanalytisch zusammengefasste Daten mit näherungsweise herangezogenen Teilpopulationen zu präspezifizierten Datenschnitten aus den Studien Keynote 062 und Keynote 859 zur Endpunktkategorie Mortalität im Vergleich zu einer Chemotherapie, bestehend aus Cisplatin + Capecitabin oder Cisplatin + 5-Fluorouracil oder Oxaliplatin + Capecitabin, zugrunde gelegt. Dabei wird aus der Studie KEYNOTE 062 ausschließlich die Subgruppe der mit Cisplatin + Capecitabin Behandelten betrachtet und die im Dossier vorgelegte Teilpopulation aus KEYNOTE 590 nicht berücksichtigt.</p>
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. mit rezidiviertem/refraktärem Magenkarzinom. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit war der primäre Endpunkt von KEYNOTE 859. Die Hinzunahme von Pembrolizumab führte zur signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Der Effekt ist nachhaltig: nach 30 Monaten wird der Anteil von überlebenden Pat. mit 23,7% im Pembrolizumab- und mit 13,4% im Placebo-Arm berechnet.</p>	<p>In der metaanalytischen Zusammenfassung der Studien Keynote 859 und Keynote 062 zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Vorteil in der Überlebenszeit für eine Behandlung mit Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zur Chemotherapie, bestehend aus Cisplatin + 5 Fluorouracil oder Cisplatin +</p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Capecitabin oder Oxaliplatin + Capecitabin. Dabei zeigen die Ergebnisse zur Studie Keynote 859 einen Unterschied im Median von 1,6 Monaten auf, während zur Studie KEYNOTE 062 keine Angaben zur Überlebenszeit im Median vorlagen. Unter Berücksichtigung der Effektschätzer zu den Einzelstudien und dem der metaanalytischen Zusammenfassung lässt sich auf Endpunktebene eine relevante Verbesserung feststellen, für die sich im Ausmaß ein geringer, jedoch ein darüberhinausgehender Vorteil nicht sicher ableiten lässt.
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate</p> <p>Das progressionsfreie Überleben war einer der sekundären Endpunkte von KEYNOTE 859. Er wurde signifikant verlängert (HR 0,73; Median 1,3 Monate).</p> <p>In den drei ausgewerteten Studien lagen die Ansprechraten zwischen 43,2 und 51,8%. Sie lagen oberhalb der Remissionsraten der Kontrollarme.</p>	

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden mittels der validierten Fragebogens EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-STO22 erhoben. Hier zeigen sich nur wenige Veränderungen. Aus den vorgelegten Daten im Dossier lassen sich Veränderungen zugunsten von Pembrolizumab bei der Zeit bis zur ersten klinischen Verschlechterung erkennen.</p>	<p>Insgesamt sind die für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vorgelegten Daten zu den präspezifizierten Datenschnitten jeweils unvollständig und bieten daher keine geeignete Datenbasis zur Durchführung einer quantitativen oder qualitativen Zusammenfassung: Für die aus der Subgruppenanalyse der mit Cisplatin + Capecitabin behandelten Personen stammende, näherungsweise herangezogene Teilpopulation der Studie KEYNOTE 062 liegen für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen insgesamt keine Daten zum präspezifizierten Datenschnitt vor. Aus der Studie KEYNOTE 859 liegen für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität für die näherungsweise herangezogene Teilpopulation zwar Daten zum präspezifizierten Datenschnitt vor. Diese sind jedoch unvollständig, weil nicht für alle</p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Skalen der eingesetzten EORTC-Instrumente Ergebnisse dargestellt sind. Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen lagen aus der Studie KEYNOTE 859 für die näherungsweise herangezogene Teilpopulation keine Ergebnisse zu einem präspezifizierten Datenschnitt vor. Das alleinige Heranziehen der Ergebnisse der Studie KEYNOTE 859 für die näherungsweise herangezogenen Teilpopulationen beider Studien kommt somit nicht in Betracht.</p> <p>Im Ergebnis werden die vorgelegten Daten zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen als nicht bewertbar erachtet, da wesentliche Anforderungen an die Nachweise zum Zusatznutzen als nicht erfüllt zu betrachten sind und diese Datengrundlage insgesamt eine sachgerechte Bewertung nicht ermöglicht.</p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Schwere unerwünschte Ereignisse traten in KEYNOTE 859 bei 76,1% der Pat. im Pembrolizumab- und bei 68,2% im Placebo-Arm auf. Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 34,1% im Pembrolizumab versus 27,3% im Placebo-Arm.</p>	<p>Insgesamt sind die für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vorgelegten Daten zu den präspezifizierten Datenschnitten jeweils unvollständig und bieten daher keine geeignete Datenbasis zur Durchführung einer quantitativen oder qualitativen Zusammenfassung: Für die aus der Subgruppenanalyse der mit Cisplatin + Capecitabin behandelten Personen stammende, näherungsweise herangezogene Teilpopulation der Studie KEYNOTE 062 liegen für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen insgesamt keine Daten zum präspezifizierten Datenschnitt vor. Aus der Studie KEYNOTE 859 liegen für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität für die näherungsweise herangezogene Teilpopulation zwar Daten zum präspezifizierten Datenschnitt vor. Diese sind jedoch unvollständig, weil nicht für alle</p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Skalen der eingesetzten EORTC-Instrumente Ergebnisse dargestellt sind. Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen lagen aus der Studie KEYNOTE 859 für die näherungsweise herangezogene Teilpopulation keine Ergebnisse zu einem präspezifizierten Datenschnitt vor. Das alleinige Heranziehen der Ergebnisse der Studie KEYNOTE 859 für die näherungsweise herangezogenen Teilpopulationen beider Studien kommt somit nicht in Betracht.</p> <p>Im Ergebnis werden die vorgelegten Daten zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen als nicht bewertbar erachtet, da wesentliche Anforderungen an die Nachweise zum Zusatznutzen als nicht erfüllt zu betrachten sind und diese Datengrundlage insgesamt eine sachgerechte Bewertung nicht ermöglicht.</p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Im Bericht des IQWiG wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab bei der Gesamtüberlebenszeit mit ‚erheblich‘ bewertet. Die vorgelegten Daten zu den Endpunkten der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen werden als nicht geeignet angesehen. Diese Einschätzung führt in der Gesamtbewertung dazu, dass in der Nutzen-Schaden-Abwägung insgesamt eine Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich sei.</p> <p>Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.</p>	<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil in der Überlebenszeit für eine Behandlung mit Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zur Chemotherapie, bestehend aus Cisplatin + 5 Fluorouracil oder Cisplatin + Capecitabin oder Oxaliplatin + Capecitabin. Unter Berücksichtigung der Effektschätzer zu den Einzelstudien und dem der metaanalytischen Zusammenfassung lässt sich auf Endpunktebene eine relevante Verbesserung feststellen, für die sich im Ausmaß ein geringer, jedoch ein darüberhinausgehender Vorteil nicht sicher ableiten lässt.</p> <p>Die vorgelegten Daten zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen werden als nicht bewertbar erachtet, da wesentliche Anforderungen an die Nachweise zum Zusatznutzen als nicht erfüllt zu betrachten sind und diese Datengrundlage</p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>insgesamt eine sachgerechte Bewertung nicht ermöglicht.</p> <p>Somit kann unter anderem auch keine Abwägung des nur geringen Vorteils im Endpunkt Gesamtüberleben gegenüber den Endpunkten der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vorgenommen werden. In der Gesamtbetrachtung lässt sich daher ein Zusatznutzen nicht mit der erforderlichen Sicherheit ableiten.</p>
	<p>5. Kombinationstherapie</p> <p>Pembrolizumab wird regelhaft in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-haltigen Chemotherapie eingesetzt.</p>	

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wir begrüßen ausdrücklich, dass eine in früheren Verfahren durchgeführte Subgruppenbildung mit Differenzierung von Magenkarzinom und Karzinomen des gastroösophagealem Übergang in dieses Verfahren nicht übernommen wurde.</p> <p><u>Studien</u></p> <p>Keine der im Dossier ausgewerteten Studien war initial und ausschließlich nur auf die Zulassungspopulation der PD-L1 positiven Pat. ausgerichtet. Entsprechend enthalten die Auswertungen einschl. der Publikationen deutlich mehr Pat. Die Ergebnisse von KEYNOTE 062 und KEYNOTE 590 bestätigen die Ergebnisse von KEYNOTE 859. Allerdings waren die Ergebnisse zur Gesamtüberlebenszeit für sich in den beiden ergänzenden Studien nicht statistisch signifikant. In der Metaanalyse ist der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit hoch signifikant.</p>	<p>In der metaanalytischen Zusammenfassung der Studien Keynote 859 und Keynote 062 zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Vorteil in der Überlebenszeit für eine Behandlung mit Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zur Chemotherapie, bestehend aus Cisplatin + 5 Fluorouracil oder Cisplatin + Capecitabin oder Oxaliplatin + Capecitabin. Dabei zeigen die Ergebnisse zur Studie Keynote 859 einen Unterschied im Median von 1,6 Monaten auf, während zur Studie KEYNOTE 062 keine Angaben zur Überlebenszeit im Median vorlagen. Unter Berücksichtigung der Effektschätzer zu den Einzelstudien und dem der metaanalytischen Zusammenfassung lässt sich auf Endpunktebene eine relevante Verbesserung feststellen, für die sich</p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vergleichstherapie</u></p> <p>Der G-BA hat die ZVT mit Datum vom 9. Januar 2024 angepasst. Inhaltlich geht es um den Einsatz von Oxaliplatin. Oxaliplatin hat ein anderes, für die meisten Pat. günstigeres Nebenwirkungspektrum. Das wird auch in KEYNOTE 859 deutlich: 85,5% der Pat. erhielten ein Oxaliplatin-haltiges Chemotherapie-Regime, 14,5% ein Cisplatin-haltiges Regime. Zu diesem Thema gab es in Deutschland eine größere Diskussion mit Kostenträgern zu Oxaliplatin im Jahr 2018, Hintergrund waren Regressforderungen. Nach Diskussion zwischen Kostenträgern und Fachgesellschaften wurden alle Regressforderungen zurückgezogen.</p> <p>Bei der Wahl der Systemtherapie für Adenokarzinome des oberen GI Traktes spielt die Lokalisation gastroösophagealer Übergang oder Magen keine entscheidende Rolle. Abhängig von Risikoprofil, Vorerkrankungen und Nebenwirkungsprofil des individuellen Patienten werden sowohl Cisplatin, wie auch Oxaliplatin in den Kombinationen Cisplatin/5-FU, Cisplatin/Capecitabin, Oxaliplatin/5-FU, Oxaliplatin Capecitabin als Standardtherapien sowohl bei Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs als auch bei Magenkarzinomen eingesetzt. Kombinationen mit Epirubicin werden nur noch in Ausnahmen verwendet.</p>	<p>im Ausmaß ein geringer, jedoch ein darüberhinausgehender Vorteil nicht sicher ableiten lässt.</p> <p>Gemäß aktuellen Leitlinien und schriftlicher Äußerung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie ist für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs der HER2-Status entscheidend. Demnach stellt bei HER2-negativen Patientinnen und Patienten die Chemotherapie-Doublette aus einem Fluoropyrimidin (5-Fluorouracil oder Capecitabin) und einem Platinanalogon (Cisplatin oder Oxaliplatin) die Basis in der systemischen Erstlinientherapie dar, wobei die Lokalisation</p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>gastroösophagealer Übergang oder Magen keine entscheidende Rolle spielen. Die Wirkstoffe Oxaliplatin und Cisplatin seien hinsichtlich der Wirksamkeit mindestens als gleichwertig zu betrachten, wobei Oxaliplatin aufgrund seines besseren Sicherheits- und Nebenwirkungsprofils mehrheitlich eingesetzt werde. Bei PD-L1-positiven Tumoren bilde die Hinzunahme eines Immuncheckpoint-Inhibitors den derzeitigen Standard in der Erstlinientherapie.</p> <p>Die in Leitlinien und von den wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften genannten Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Doublett- oder Triplett-Kombinationstherapien umfassen sowohl zugelassene als auch für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassene Arzneimittel. Aus der vorliegenden Evidenz lässt sich nicht ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln gegenüber den im</p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse regelhaft vorzuziehen wäre. Die Voraussetzungen gemäß § 6 Abs. 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV), um ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen, liegen damit nicht vor.</p> <p>Insgesamt bestimmt der G-BA daher die zugelassenen Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Doublett- oder Triplett-Kombinationstherapien sowie Nivolumab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Kombinationschemotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist.</p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
 DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.

Literaturverzeichnis

1. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Magenkarzinom - Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs. Registernummer 032 - 009OL, August 2019. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-009L_S3_Magenkarzinom_Diagnostik_Therapie_Adenokarzinome_oesophagogastraler_Uebergang_2019-12.pdf
2. Lordick F et al.: Magenkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status März 2024. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html>
3. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S et al.: Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 33:1005-1020, 2022. DOI:10.1016/j.annonc.2022.07.004
4. Rha SY, Oh DY, Yañez P et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol 24:1181-1195, 2023. DOI:10.1016/S1470-2045(23)00515-6
5. Sun JM, Shen L, Shah MA, et al; KEYNOTE-590 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet 398:759-771, 2021. DOI:10.1016/S0140-6736(21)01234-4
6. Shitara K, van Cutsem E, Bang YJ et al.: Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 6:1571:1580, 2020. DOI: [10.1001/jamaoncol.2020.3370](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.3370)
7. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Pembrolizumab

Sitzung/Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

6. Mai 2024

von 13:00 Uhr bis 13:56 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH (MSD):**

Frau Frank-Tewaag

Frau Bauer

Herr Frénoy

Herr Dr. Kiessling

Frau Cvejic

Frau Gau

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Eisai GmbH (Eisai):**

Frau Stern

Herr Dr. Peters

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Astellas Pharma GmbH (Astellas):**

Frau Dr. Büssgen

Herr Dr. Felder

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Amgen GmbH (Amgen):**

Frau Stein

Frau Servatius

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **BeiGene Germany GmbH (BeiGene):**

Frau Vinz

Frau Rohr

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr PD Dr. Thuss-Patience

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zurück im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Nach der Mittagspause fahren wir mit unseren Anhörungen fort. Wir haben jetzt auch wieder eine Doppelung: D-1023 und D-1024, beide Male Pembrolizumab, HER2-positives Adenokarzinom des Magens, Erstlinie, und Adenokarzinom des Magens oder GEJ, HER-2, PD-L1, Erstlinie. Hierzu haben wir zwei Dossierbewertungen des IQWiG zu den entsprechenden Dossiers, erstens vom 26. März 2024 zu D-1023 und zweitens vom 27. März 2024 zu D-1024.

Wir haben zum Dossier D-1023 Stellungnahmen vom pharmazeutischen Unternehmer MSD, von den Fachgesellschaften, namentlich der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft, AIO, außerdem von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten in einer gemeinsamen Stellungnahme sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Zum zweiten Dossier D-1024 haben wir neben der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers MSD noch Stellungnahmen von weiteren pharmazeutischen Unternehmen, hier Amgen GmbH, Astellas Pharma GmbH und Eisai, und dann auch wieder eine gemeinsame Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der DGHO und der DGVS und eine des vfa.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir auch hier wieder Wortprotokoll führen, worin sie zu dokumentieren ist. Für den pharmazeutischen Unternehmer sind Frau Frank-Tewaag, Frau Bauer, Frau Frénoy, Herr Dr. Kiessling, Frau Cvejic und Frau Gau zugeschaltet. Für die DGHO sind Herr Professor Wörmann und Herr PD Dr. Thuss-Patience zugeschaltet. Für Eisai sind Frau Stern und Herr Dr. Peters zugeschaltet, für Astellas sind es Frau Dr. Büssgen und Herr Dr. Felder. Außerdem sind Frau Stein und Frau Servatius von Amgen zugeschaltet. Bei Frau Vinz von BeiGene machen wir zunächst ein Fragezeichen, während Frau Rohr von BeiGene zugeschaltet ist. Herr Dr. Rasch ist auch wieder zugeschaltet. Ist sonst noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall.

(Frau Dr. Nies: Frau Vinz ist jetzt da!)

– Frau Vinz ist da, höre ich.

Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, in beide Dossierbewertungen einzuführen. – Frau Frénoy, bitte schön.

Frau Frénoy (MSD): Vielen Dank. – Ich werde die Erörterung der beiden Anwendungsgebiete gemeinsam in einem Statement einleiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, wunderbar.

Frau Frénoy (MSD): Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrte Damen und Herren, vielen Dank für die Gelegenheit, unsere Perspektive darzustellen. Zuallererst möchte ich Ihnen meine Kolleginnen und Kollegen noch mal vorstellen. Wir sind heute ein recht großes Team, weil wir ja diese zwei Anwendungsgebiete abdecken. Anna-Lena Bauer und Christine Gau sind vom Bereich HTA und haben die Dossiers maßgeblich erstellt. Julia Frank-Tewaag und Mladena Cvejic sind verantwortlich für die gastrointestinale Onkologie im Bereich Market Access, und Dr. Stephan Kiessling leitet bei uns den Bereich gastrointestinale Onkologie in der Medizin. Mein Name ist Edith Frénoy, und ich koordiniere bei MSD den Bereich Nutzenbewertung.

In dieser Anhörung besprechen wir Adenokarzinome des Magens und des gastroösophagealen Übergangs. Die Prognose ist schlecht, und mehr als 40 Prozent der jährlich circa

15 000 Neupatientinnen und -patienten sterben im ersten Jahr nach Diagnosestellung. Die relative Fünf-Jahres-Überlebensrate im Stadium IV liegt bei etwa 5 Prozent. Im fortgeschrittenen Stadium werden Patientinnen und Patienten nur noch palliativ behandelt, um das Überleben zu verlängern und Symptome zu verzögern. Therapiestandard gemäß deutschen Leitlinien ist eine platin- und fluoropyrimidinbasierte Chemotherapie, die bei Vorliegen eines positiven HER2- und PD-L1-Status erweitert werden kann. Trotz einiger Fortschritte in den letzten zehn Jahren besteht weiterhin ein großer Bedarf an neuen, wirksameren Therapieoptionen.

Wir befassen uns hier mit den Nutzenbewertungen zu zwei Anwendungsgebieten bei Patientinnen und Patienten mit PD-L1-positiven, nicht resektablen Magen- und Übergangskarzinomen im fortgeschrittenen Stadium, HER2-negative und HER2-positive Karzinome. Anwendungsübergreifend weisen wir darauf hin, dass die von MSD eingereichte Evidenz auf dem Vergleich mit den leitlinienkonformen platin- und fluoropyrimidinbasierten Kombinationstherapien beruht. Dies entspricht den ursprünglich vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien. Durch die kurzfristigen Änderungen der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurde die vorliegende Evidenz nicht umfassend berücksichtigt. Wir sehen die kurzfristig erfolgte Einschränkung der zweckmäßigen Vergleichstherapien als nicht sachgerecht an.

Dies vorausgesetzt, möchte ich zuerst auf die Situation für die große Mehrheit der Patientinnen und Patienten eingehen, die HER2-negativ sind. Seit November 2023 ist Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie bei einem PD-L1 mit einem CPS ≥ 1 zugelassen. Gegenüber der Chemotherapie bringt Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie eine beträchtliche Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Vorteilen in der Lebensqualität und einem späteren Einsetzen von Symptomen wie Schmerz oder Angst. Diese Ergebnisse konnte MSD in einer Metaanalyse aufgrund dreier randomisierter Phase-III-Studien zeigen.

Ich möchte jetzt auf die HER2-positiven Karzinome eingehen. Der heutige Erstlinientherapiestandard ist seit zehn Jahren Trastuzumab in Kombination mit einer Chemotherapie. Nach zehn Jahren ohne therapeutischen Fortschritt hat die EMA im August 2023 die Kombination von Pembrolizumab plus Trastuzumab und Chemotherapie für HER2-positive Karzinome mit einer PD-L1-Expression von CPS ≥ 1 zugelassen. In der randomisierten Phase-III-Studie KEYNOTE 811 überlebten Patientinnen und Patienten beträchtlich länger und hatten ein deutlich geringeres Risiko zu versterben, und dies bei einem ausgeglichenen und bekannten Nebenwirkungsprofil.

Zusammenfassend sind folgende drei Aspekte von besonderer Bedeutung:

Erstens. Bei Magen- und Übergangskarzinomen ist die bisherige Prognose für Patientinnen und Patienten schlecht, und es besteht ein großer Bedarf an neuen Therapieoptionen.

Zweitens. Die eingereichte Evidenz sollte in ihrer Gesamtheit berücksichtigt werden, denn die in den Studien eingesetzten Chemotherapien gelten als Therapiestandard in der Versorgungssituation und entsprechen den ursprünglich vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien.

Drittens. Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie bzw. mit Trastuzumab und Chemotherapie bringt bei einem gut bekannten Sicherheitsprofil Vorteile beim Gesamtüberleben sowie bei der Lebensqualität.

Insgesamt ergibt sich somit ein beträchtlicher Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie. – Vielen Dank, und wir stellen uns jetzt sehr gerne der Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Frénoy. – Ich will sofort bei der Diskussion um die zweckmäßige Vergleichstherapie ansetzen und hierzu die Kliniker befragen, weil sie zu beiden Dossiers diesbezüglich auch Anmerkungen gemacht hatten.

Beim Dossier D-1023 haben Sie bemängelt, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht den Platinwirkstoff Oxaliplatin umfasst, da er für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassen ist. Dadurch wird natürlich die vorliegende Nutzenbewertung berührt, die für eine Auswertung der entsprechenden Teilpopulationen der Studie eine gesonderte Auswertung erforderlich macht. Sie beschreiben in Ihrer schriftlichen Stellungnahme, dass in der klinischen Praxis dem Wirkstoff Oxaliplatin aufgrund gleicher Wirksamkeit und günstigeren Nebenwirkungsprofils im Anwendungsgebiet ein höherer Stellenwert zukomme als Cisplatin. In diesem Zusammenhang wäre ich sehr dankbar, wenn Sie noch einige vertiefende Anmerkungen machen könnten, weil das ja doch auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie und möglicherweise deren Überprüfung sehr relevant ist.

Im zweiten Dossier beschreiben Sie in Ihrer schriftlichen Stellungnahme, dass die Chemotherapie-Doublette aus 5-FU oder Capecitabin und Cisplatin oder Oxaliplatin die Basis der Erstlinientherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet bilde, und führen aus, dass die Lokalisation „gastroösophagealer Übergang“ oder „Magen“ hierbei eigentlich keine entscheidende Rolle spiele. Vielmehr halten Sie fest, dass dem Wirkstoff Oxaliplatin in der klinischen Praxis aufgrund gleicher Wirksamkeit und günstigeren Nebenwirkungsprofils eben ein höherer Stellenwert zukomme als dem zugelassenen Cisplatin; das hatten wir eben auch.

Daher wäre ich auch an der Stelle dankbar, wenn Sie jetzt hier, bezogen auf diese Übergangsproblematik, den Stellenwert der beiden Platin-Analoga nochmals erläutern und vielleicht auch etwas dazu sagen könnten, wie Sie den Stellenwert der zulassungsbedingt auf das Adenokarzinom des Ösophagus eingeschränkten Therapieoption Cisplatin plus 5-FU in der Therapie des Adenokarzinoms des Magens einschätzen.

Wir müssen also im Prinzip die zVT-Debatte jetzt an den Anfang ziehen. – Wer kann dazu etwas sagen, wer möchte dazu etwas sagen? – Bitte schön, Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es ist eine etwas grundsätzlichere Frage, und dies hat zu einer relativ lebhaften Diskussion der ohnehin diskussionsfreudigen Expertengruppe geführt.

Der Hintergrund ist ja, dass wir in der Vergangenheit auch mit Ihnen regelhaft den Terminus „fluoropyrimidin- und platinhaltige Therapie“ verwendet haben, und das betrifft die Entität des Adenokarzinoms des Magens. Das geht zuerst zu Ihrer zweiten Frage. Da schließen wir inzwischen die Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs mit ein.

Der wichtige Punkt daran ist: Im Ösophagus gibt es zwei unterschiedliche Karzinome, zum einen die Plattenepithelkarzinome, diejenigen, die typischerweise in den oberen zwei Dritteln sitzen, und zum anderen die Adenokarzinome im Ösophagus; das betrifft das letzte Drittel. Da gibt es einen Übergang zum Magenkarzinom, wo sie sich biologisch sehr ähnlich verhalten. Das hat dazu geführt, dass wir in den Studienkonzepten, aber auch in dem, wie wir es in der Praxis machen, die Adenokarzinome des Magens und der Grenzregion eben des Übergangs zusammenfassen, während wir die Plattenepithelkarzinome komplett anders behandeln, weil sie sich auch anders verhalten. Das haben Sie auch hier schon diskutiert, unter anderem im Hinblick auf die Rolle der Strahlentherapie.

Erster Punkt. Wir würden hier im Moment GEJ, gastroesophageal Junction Cancer, mit Adenokarzinomen des Magens zusammenfassen, weil biologisch sehr, sehr ähnlich und therapeutisch nicht unterschiedlich behandelt.

Der größere zweite Punkt ist, dass gerade bei diesen Magenkarzinomen unter anderem in Deutschland vor einigen Jahren eine wegweisende Studie über die perioperative Therapie des lokal fortgeschrittenen, aber nicht metastasierten Adenokarzinoms publiziert wurde. Dafür wurde ein Schema etabliert, das sogenannte FLOT-Schema. FLOT steht für 5-FU, L für Leucovorin – das ist die Folinsäure –, O ist das Oxaliplatin darin, und T steht für Docetaxel, ein Taxan. Das heißt, wir haben das Oxaliplatin ganz, ganz frühzeitig in die Therapie dieses Adenokarzinoms integriert.

Das reflektiert, wie wir die Substanz sehen. Im Bereich des metastasierten wie des hier diskutierten Magenkarzinoms geht es vor allem um die Nebenwirkungen. Cisplatin ist übel; wir haben Ihnen oft genug dargestellt, dass dies so ist: Es verursacht starke Übelkeit, hat ein hohes nephrotoxisches Potenzial und auch ein neurotoxisches Potenzial und ist hoch belastend. Die vergleichenden Studien zeigen, dass Oxaliplatin gleichwertig ist, was die Wirksamkeit angeht, aber deutlich weniger Nebenwirkungen hat. Bei dem Patientenkollektiv hier, wo es metastasiert ist, wo wir nicht von Kuration reden, ist die Lebensqualität noch mal von besonderer Bedeutung. Deswegen konnten wir bisher sehr gut mit Ihrer übergeordneten Formulierung leben, zu sagen, fluoropyrimidin- und platinhaltige Therapien sind der Standard. Das entspricht dem, was wir tun.

Uns ist völlig bewusst, welchen Hintergrund Sie hier haben, was die Zulassung angeht, und dass es unterschiedliche Kriterien sind, abhängig davon, ob man hier die Preisbildung beeinflusst oder ob wir in Leitlinien reden. Ein Teil unseres Engagements hat auch damit zu tun, dass wir nicht zu sehr auseinanderlaufende Verfahren haben möchten. Wir können natürlich in Leitlinien weiter sagen, wir machen das genau wie bisher – das können wir auch gut begründen, und so wird es auch durchgeführt –, während Sie auf einem anderen Planeten Ihre Nutzenbewertung machen und andere Schemata verwenden, auch wenn der Planet vielleicht nicht so weit entfernt ist. Trotzdem ist es für uns schon wichtig, dass in dem, was in der Übermittlung von Ergebnissen herüberkommt, die Unterschiede nicht so weit auseinandergehen.

Unser größtes Risiko ist, dass Kolleginnen und Kollegen, die die Patienten behandeln, als Reaktion darauf, dass Oxaliplatin nicht mehr drinsteht, und wenn sie die Worte „kein Zusatznutzen“ sehen, diese Differenzierung nicht vornehmen und dann auf einmal Cisplatin einsetzen, damit sie sozusagen formal richtig sind.

Meine Schlussfolgerung hier ist: In der Versorgung ist Oxaliplatin weitestgehend der Standard, und dafür habe ich Herrn Thuss dabei, der das gleich bestätigen darf. Herrn Thuss kennen Sie schon: Er war sehr lange an der Charité tätig und ist jetzt Chefarzt bei Vivantes, hat aber deswegen auf gar keinen Fall an Kompetenz eingebüßt, sondern eher in der Praxis noch Erfahrungen dazugewonnen.

Uns wäre es wichtig, dass die Verfahren nicht so weit auseinandergehen, und deswegen wäre es für uns hilfreich, wenn Sie zu der bisherigen Formulierung 5-FU, also fluoropyrimidin- und platinhaltig, zurückkämen, wissend, dass damit nicht die komplette Zulassung abgedeckt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Thuss, bitte.

Herr Dr. Thuss-Patience (DGHO): Ich pflichte natürlich Herrn Wörmann voll bei und würde es vielleicht noch ein bisschen ergänzen. Gerade im Moment überarbeiten wir die Nationalen S3-Leitlinien. Ich leite da genau die Arbeitsgruppe, die die palliative Therapie aktualisiert. Es ist in der Tat so, dass wir zum einen in der palliativen Behandlung zwischen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und des Magens wirklich keinen Unterschied machen. Auch genetische Analysen besagen, dass dies sehr ähnliche Tumore sind, die gleich behandelt werden. Das ist sozusagen der eine Punkt.

Zum anderen geht es um Oxaliplatin bzw. Cisplatin. Es gibt auch in der palliativen Therapie große Studien, die das verglichen haben. Die sogenannte REAL-2-Studie hat genau ein Cisplatin-5-FU-Regime mit einem Oxaliplatin-Fluoropyrimidin-Regime verglichen und gezeigt, dass das gleichwertig ist, aber besser verträglich für viele Patienten. Deshalb ist es eine ganz wesentliche Ergänzung.

In den Studien, die hier verhandelt werden, wurde es den Behandlern freigestellt, welches Regime sie wählen. Nicht umsonst haben 80, 85 Prozent das oxaliplatinhaltige Regime gewählt, weil es eben schlichtweg für die meisten Patienten besser verträglich ist. Es gibt eine kleine Gruppe von Patienten, bei denen Cisplatin eventuell sinnvoller ist. Oxaliplatin verursacht Taubheitsgefühl und Kribbeln an den Fingern. Bei Leuten, die Diabetes und sowieso

schon eine Polyneuropathie haben, ist Cisplatin möglicherweise auch ein wichtiges Medikament, oder vielleicht ist bei Patienten, die schon mit Oxaliplatin bei der Operation vorbehandelt worden sind, Cisplatin auch ganz sinnvoll.

Also, auch Cisplatin hat weiterhin einen Stellenwert, aber genau wie Herr Wörmann sagt: Oxaliplatin hat es weitgehend ersetzt, und wie gesagt, 85 Prozent haben nicht umsonst das so gewählt. Ich glaube, es ist ein ganz wichtiger Punkt, dass das offengelassen wird, dass also beide Medikamente ihren Stellenwert haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Thuss. – Jetzt habe ich notiert, dass es zwei Fragen gibt. – Frau Groß, GKV-SV, bitte.

Frau Groß: Meine Fragen haben Sie zumindest zum Teil schon beantwortet. Die erste Frage wäre gewesen, warum in den Leitlinien bisher die möglicherweise vorrangige oder für bestimmte Patienten vorrangige Anwendung von Oxaliplatin noch nicht zum Tragen kommt. Bisher wird dort auch bei den HER2-überexprimierenden Tumoren noch Cisplatin empfohlen, und die Oxaliplatin-Gabe wird als Off-Label-Use bezeichnet. Eine überarbeitete oder eine Konsultationsfassung liegt uns noch nicht vor bzw. würden wir uns nach dieser ja auch nicht richten können, weil sie eben noch nicht final ist. So, wie ich das verstanden habe, würde sich das dann in kommenden Leitlinien möglicherweise widerspiegeln.

Aber die Frage ist auch: Ist Oxaliplatin generell vorrangig? Das haben Sie auch schon zum Teil beantwortet. Also, Sie sehen durchaus noch einen Stellenwert für Cisplatin. Gibt es da tatsächlich Kriterien, sodass man wirklich vorab sagen kann, man richtet sich in der Therapieentscheidung danach und hat also schon Auswahlkriterien, die definierbar sind, welche der beiden Optionen man hier wählen würde?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Thuss, Sie hatten eben im Prinzip schon angedeutet – so hatte ich es verstanden –, dass die erste Wahl wegen gleicher Wirksamkeit, aber tendenziell niedrigerem Nebenwirkungspotenzial Oxi wäre, dass Cisplatin aber in Betracht käme, wenn vor der Operation möglicherweise eben das andere Platin gegeben worden ist, dann bei Taubheitsgefühlen etc. pp., sodass Sie da auf einen Anteil von 20, 30 Prozent kamen, die noch für Cisplatin in Betracht kämen. Vielleicht können Sie das noch mal vertiefen. Gibt es da so eine Strichliste oder abzuhakende Punkte, die man verwenden kann?

Herr Dr. Thuss-Patience (DGHO): Das Oxaliplatin ist in der Regel tatsächlich besser verträglich. Es bewirkt weniger Übelkeit, weniger Haarausfall und weniger Durchfälle als das Cisplatin, sodass die meisten – ich auf alle Fälle – in der Regel eher das Oxaliplatin anwenden, auch im Zusammenhang mit Trastuzumab bei HER2-Positiven. Da bin ich nicht alleine, sondern in Deutschland stimmen alle Experten von der AIO, von der Leitbildgruppe, darin völlig überein, sodass praktisch Cisplatin eine Ausnahme für Patienten ist, bei denen speziell Nebenwirkungen von Oxaliplatin gravierendere Auswirkungen hätten. Wie gesagt, Oxaliplatin bewirkt mehr dieses Taubheitsgefühl und Kribbeln, aber ist nicht genau kreuzresistent zu Cisplatin. Also würde man bei Leuten, die mit Oxaliplatin vorbehandelt worden sind, vielleicht eher Cisplatin wählen, ebenso bei Patienten, die eben Uhrmacher oder Gitarrenspieler sind, sodass man eben Taubheitsgefühl und Kribbeln an den Fingerspitzen nicht haben möchte, oder bei Diabetikern, die eben schon vorher eine Polyneuropathie haben. Also, in der Regel ist Oxaliplatin das verwendete Medikament, in Ausnahmefällen Cisplatin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Frau Groß, wir haben keine Strichliste, aber wir müssen ja Patienten heute aufklären, da wir die Optionen haben, unabhängig von Off-Label-Use. Wir haben beide, wir haben gleiche Wirksamkeit, und da entscheidet sich die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten für Oxaliplatin. Da sind dann Faktoren wie Alopezie mit enthalten, also Haarausfall. Das ist so.

Außerdem kommt noch ein bisschen ganz praktisch Folgendes dazu: Cisplatin braucht deutlich mehr Flüssigkeitsgabe vorher und hinterher. Das heißt, der Aufwand gerade auch im ambulanten Sektor ist für Cisplatin deutlich größer. Das ist auch ein weiches Argument, aber es ist eines, das in der Praxis dann durchaus für Entscheidungen relevant ist, wenn ein Patient sich nicht für eine der beiden Optionen entschieden hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Herr Dr. Thuss-Patience (DGHO): Vielleicht noch eine kurze Ergänzung zu dem Leitlinientext: Darin steht, bei HER2-überexprimierenden Tumoren sollte eine platin- und fluoropyrimidinbasierte Erstlinientherapie um Trastuzumab ergänzt werden. Also, da steht nicht Cisplatin, sondern Platin bzw. keine Platin-Derivate; das ist bewusst offen gehalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Frau Groß, noch eine Nachfrage?

Frau Groß: Ich habe bezüglich der Kriterien mitgenommen, dass es vielleicht auch nicht immer nur ganz harte sind; aber dass es zumindest auch patientenbezogene Kriterien gibt, würde ich erst mal so mitnehmen, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Aber ich frage jetzt noch mal nach. Herr Thuss, also auch in der Leitlinie gibt es jenseits der Frage des Zulassungsstatus keine klare Empfehlung für Oxi?

Herr Dr. Thuss-Patience (DGHO): Es ist bewusst offengehalten, dass man beides nehmen kann: keine klare Empfehlung, dass man nur Cisplatin nehmen soll.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar. Danke schön. – Jetzt bekommt Frau Pitura das Wort.

Frau Pitura: Ja, ich muss auch noch mal zu der Auswahl der Platinkomponente bei der Systemtherapie bei den Adenokarzinomen des Magens und des gastroösophagealen Übergangs nachhaken. Wie jetzt gerade auch dargelegt, haben Sie sich in ihrer Stellungnahme dazu geäußert, dass keine Oxaliplatin-haltigen Therapieschemata mehr von der zVT umfasst sind und dass dies eben nicht der Versorgung entspricht. Können Sie vielleicht noch mal genauer beschreiben, für welche Patienten ein Therapieregime mit Oxaliplatin besser geeignet ist als eines mit Cisplatin?

In Ihrer Stellungnahme sind Sie auch auf die Schädigung der Niere oder die des Gehörs eingegangen. Jetzt gerade haben Sie auch Übelkeit, Haarausfall und Durchfälle genannt. Können Sie darauf, weil Sie in Ihrer Stellungnahme geschrieben haben, es hänge vom Risikoprofil, von den Vorerkrankungen und dem Nebenwirkungsprofil des individuellen Patienten ab, noch einmal eingehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann das noch mal zusammenfassen. Ganz am Anfang sage ich, um es nochmals wirklich ganz deutlich zu machen: Wir haben keine Strichliste, wann man wem irgendetwas geben darf. Das hat Herr Thuss noch mal gemacht; in Onkopedia haben wir es vorher schon gehabt.

Das ist etwas, was mit den Betroffenen direkt besprochen werden muss. Bei gleicher Wertigkeit von zwei Medikamenten müssen Sie mit den Patienten besprechen, welche Optionen da sind, und das hat ganz wesentlich dann auch etwas mit Patientenpräferenz zu tun. Das ist das, was Herr Thuss eben ausführlich darzustellen versucht hat. Es geht dann im Wesentlichen darum, was Patienten für sich als schwierig erleben; das ist zum Beispiel die Übelkeit oder ist die Alopezie. Daraufhin bekommen Sie Meinungen von Patienten, ob sie sich für das eine oder das andere entscheiden, und dann sind wir klug beraten, uns daran zu orientieren.

Die beiden anderen Faktoren, die wir gerade nannten, nämlich zum Beispiel das Management mit mehr Flüssigkeit, ist ein Faktor, der nicht direkt mit den Patienten so besprochen werden

muss; das ist nachgeordnet. Wenn sich ein Patient eindeutig zum Beispiel für das Cisplatin entscheidet, aus welchen Gründen auch immer, dann müssten wir es managen, das zu tun.

Die Kriterien, die wir gerade hatten, waren eben, dass es ein etwas unterschiedliches Nebenwirkungsprofil gibt, einerseits von Kriterien, die eher für die Patienten belastend sind, beispielsweise Alopezie oder mehr Übelkeit, und andererseits Faktoren wie die etwas stärkere Beeinträchtigung der Blutbildung durch Oxaliplatin. Das kann ein Patient mit einer entsprechenden Vorgeschichte auch schon als Faktor sehen, dass er das nun gerade nicht möchte, wenn er vorher schon erlebt hat, dass er unter einer niedrigen Anzahl von Blutzellen krank geworden ist.

Meines Erachtens kann ich es Ihnen nicht besser mit einer Strichliste darstellen, weil wir das, glaube ich, nicht haben dürfen. Deswegen halte ich es für absolut weise, dass wir in den Leitlinien sagen, dass wir platinhaltig behandeln, weil wir damit den Patienten bei gleicher Wirksamkeit wirklich so mitnehmen, wie wir es tun sollten. Das muss sich, glaube ich, auch in Leitlinien widerspiegeln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Pitura, die Niere war jetzt nicht angesprochen worden, wenn ich das richtig gehört habe.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Cisplatin ist nephrotoxisch; das ist der Grund für das, was die Pflegekräfte „Wasserspiele“ nennen: Man muss vorher sehr viel Flüssigkeit geben, damit die Niere entsprechend gewässert wird, damit sich das nephrotoxische Platin nicht in der Niere ablagert und somit keinen Dauerschaden der Niere verursacht. Das heißt, Patienten sind angewiesen, vorher zu trinken. Wir haben ein sehr festes Flüssigkeitsapplikationsregime, was man vor und nach Cisplatin geben muss, wir kontrollieren die Ausscheidung, und das bedeutet in der reinen Durchführung ein paar Stunden mehr Aufwand.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist dann das Management?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja, das ist das Management.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, wunderbar. – Frau Pitura, Frage beantwortet?

Frau Pitura: Könnten Sie noch einmal auf die Schädigung des Gehörs eingehen? Das wurde in der Stellungnahme ebenfalls hervorgehoben.

Herr Dr. Thuss-Patience (DGHO): Soll ich das jetzt wieder machen, Herr Wörmann?

(Herr Prof. Dr. Wörmann: Ich fände das fair!)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Herr Thuss. Sie haben wissenschaftlich nicht verloren und praktisch gewonnen an Erfahrung. Das war die Einleitung, die Herr Wörmann gegeben hat. Dann dürfen Sie jetzt auch eine Antwort geben. Bitte schön.

Herr Dr. Thuss-Patience (DGHO): Alle Platinderivate belasten etwas die Niere, alle Platinderivate belasten etwas die Nerven, und alle belasten etwas das Gehör. Aber es ist unterschiedlich: Während Oxaliplatin hauptsächlich das periphere Nervensystem belastet, belastet Cisplatin ganz deutlich eben die Niere und das Gehör. In manchen Studien wird empfohlen, dass man bei Cisplatin vorher sogar einen Hörtest macht, wobei da unter mehreren Gaben tatsächlich eine Schwerhörigkeit entstehen kann. Bei manchen Patienten – entweder solchen, die schon ein vorgeschädigtes Gehör haben, oder solchen, die es für ihren Beruf brauchen, Musiker oder Ähnliches – würde man das durch Cisplatin nicht noch weiter verschlechtern wollen, also auf keinen Fall Cisplatin nehmen.

Und auch noch einmal zu der Niere und der Wässerung: Wenn man bei schon vorgeschädigter Niere, wenn also ein Kreatinin gerade so am oberen Rand der Norm oder leicht darüber liegt, was bei älteren Patienten gar nicht so selten ist, Cisplatin gibt, dann kann das eben eine richtige Niereninsuffizienz bewirken. Und wenn man den Patienten viel Flüssigkeit gibt, dann

ist das auch eine Belastung fürs Herz. Das ist der Punkt, warum man einigen Patienten gar nicht so viel Flüssigkeit geben könnte, um die Niere zu schützen.

Es gibt also verschiedene medizinische Argumente, warum man eben mit dem ganzen Armamentarium spielen möchte und warum für den einen das eine Medikament und für den anderen das andere Medikament den Vorzug hat. Aber wie gesagt, bei den allermeisten Patienten wählt man, weil es schlichtweg besser verträglich ist, weniger Übelkeit und weniger subjektive Beschwerden bewirkt, Oxaliplatin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Thuss. Jetzt habe ich aber noch eine spezielle Frage zu den Musikern. Eben sagten wir, Cisplatin sei vielleicht gut bei Patienten, die ohnehin zu Taubheitsgefühlen in den Fingern neigen würden, damit sie dann eben die Violine oder die Gitarre oder sonst etwas noch bedienen können. Jetzt werden sie aber schwerhörig davon. Müssen sie sich dann entscheiden, ob sie noch spielen und es nicht mehr hören oder – – Spaß beiseite; Herr Wörmann, Sie sind dran.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz praktisch: Ich mache vor jeder Cisplatin-Therapie ein Audiogramm, und in den höheren Tonlagen wird es schwierig für die Patienten. Dann reagieren wir nach zwei Zyklen und ändern das Cisplatin im Zweifelsfall, wenn wir schon sehen, dass es einen Unterschied macht, bevor der Patient das empfindet.

Das andere, was Herr Thuss eben gerade ansprach, sind die Ängste. Wir beide kennen von der Charité eine Patientin, die Piano spielte: Da dürfen Sie mit einem Medikament, was neurotoxisch ist und eine Polyneuropathie bewirkt, gar nicht kommen; dann würde sie eher komplett auf die Chemotherapie verzichten bzw. verzichtete sie darauf, anstatt das Risiko einzugehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Pitura, Frage beantwortet oder Nachfrage?

Frau Pitura: Ja, das war hilfreich; vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, KBV.

Frau Dr. Müller: Ich will auch noch einmal ganz kurz auf dieses Thema eingehen; wir diskutieren es sehr lange. Wir haben jetzt eine gesetzliche Regelung für Off-Label-Use im ALBVVG, und wir haben verschiedene Konstellationen, in denen wir Off-Label-Use benennen können. Eine davon ist eine Lückenkonstellation, wenn also ein bestimmtes zugelassenes Arzneimittel für eine definierbare Patientengruppe nicht infrage kommt. Darüber haben wir jetzt ausführlich geredet. Die zweite Variante ist, wenn Off-Label-Use evidenzbasiert überlegen ist.

Nun haben Sie dazu ausgeführt – sowohl Sie, Herr Thuss-Patience, als auch Herr Wörmann –, dass diese beiden eigentlich gleichwertig sind. Damit meinten Sie die Wirksamkeit, nehme ich an. Zu den Nebenwirkungen haben Sie ausgeführt. Nun bezieht sich natürlich eine Gleichwertigkeit bei uns im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nicht nur auf die Wirksamkeit, sondern auch auf die Nebenwirkungen.

Hier wurde uns jetzt das unterschiedliche Profil ein bisschen erläutert. Es gibt viele Patienten, für die Oxaliplatin wahrscheinlich die bessere Präferenz oder die bessere Option ist, gerade auch in der palliativen Situation, wo sozusagen die Belastung durch die Therapie eine große Rolle spielt; so habe ich Sie verstanden. Es gibt aber auch ein paar Patienten, für die Cisplatin die bessere Option ist: Neurotoxizität, Teratotoxizität oder Vortherapie damit. Können Sie einfach dazu noch mal etwas sagen? Sehen Sie in bestimmten Bereichen vielleicht vor dem Hintergrund des Nebenwirkungsprofils auch eine Überlegenheit von Oxaliplatin? Ich frage dies auch vor dem Hintergrund, dass sich in dieser Studie fünf Sechstel für ein Oxaliplatin-Regime und nur ein Sechstel für ein Cisplatin-Regime entschieden haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, das ist genau die Art von Studie, wie sie jetzt hier gerade gelaufen ist, die wir dafür sehen wollten. Es ist ein bisschen wie die Abstimmung mit den Füßen. Es ist etwas schwieriger als das, was wir vielleicht sonst an Kriterien für die Nutzenbewertung akzeptieren würden. Herr Thuss kennt die Daten noch exakter, was die Wirksamkeit für das Overall Survival, für Remissionsrate und progressionsfreies Überleben angeht. Da gab es eben keine signifikanten Unterschiede. Erlebte Nebenwirkungen und dann eben auch das, was sich in dieser Studie zeigt, gehen zugunsten von Oxaliplatin.

Nun kann man das übergeordnet denken. Wenn wir es komplett noch mal randomisiert hätten, dann könnten wir natürlich gucken, ob vielleicht der Unterschied auch dadurch bedingt ist oder ob es einen Unterschied gibt, weil Therapien länger durchgeführt werden oder weil sie abgebrochen werden müssen. Wir können jetzt darüber spekulieren, ob das so ist. Das können wir daraus nicht herausziehen; zumindest habe ich die Daten aus den jetzt vorliegenden Studien nicht. Es wäre vielleicht spannend, danach zu gucken. Noch einmal deutlich: Die Abstimmung mit den Füßen entspricht dem, was wir gerade argumentativ zu vertreten versucht haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Herr Dr. Thuss-Patience (DGHO): Soll ich dazu noch etwas ergänzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Herr Thuss.

Herr Dr. Thuss-Patience (DGHO): Die größte Studie, die es verglichen hat, ist die englische REAL-2-Studie. Sie hat über tausend Patienten randomisiert. Die Patienten der ersten Gruppe erhielten Cisplatin und 5-FU, die der zweiten Gruppe Cisplatin und Capecitabin, die in der dritten Oxaliplatin und 5-FU und diejenigen in der vierten Gruppe Oxaliplatin und Capecitabin. Zusätzlich haben sie alle noch Epirubicin gehabt. Das spielt jetzt nicht mehr die Rolle, denn man weiß, dass sie nicht so wirksam sind. Bei dieser Studie mit über tausend Patienten zeigte sich, dass das Oxaliplatin mindestens so wirksam ist wie das Cisplatin. Die Kaplan-Meier-Kurve war sogar eher ein bisschen günstiger, aber statistisch nicht unterschiedlich.

Außerdem kommt noch der Punkt dazu, dass die bessere Verträglichkeit sich auch in einer längeren Applikationen ausdrückt. Ich musste mal einen Vortrag über Chemotherapie bei Älteren halten. Es gibt sehr, sehr viele Arbeiten dazu, dass bei älteren Patienten tatsächlich das Oxaliplatin günstiger ist, weil besser verträglich, und sie nicht nach drei Zyklen die Therapie wegen Übelkeit oder Nierenproblemen abbrechen müssen. Insofern gibt es schon große Hinweise. Das ist nicht die eine riesige randomisierte Studie, sondern es sind viele Arbeiten, die zeigen, dass das Oxaliplatin mindestens so wirksam ist wie Cisplatin. Wenn wir uns in der AIO zu Leitlinien-Besprechungen treffen, dann gibt es die Umfrage, wer denn noch Cisplatin verwendet, woraufhin alle sagen: „Ja, aber nur in Ausnahmefällen.“

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, das habe ich jetzt verstanden: Es gibt eine gute Evidenzbasis für die Gleichwertigkeit bei der Wirksamkeit, und es gibt aus den Studien eben auch Hinweise für einen Benefit insgesamt bei der Safety, mit unterschiedlichen Profilen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist ein Benefit, der sich aber voraussichtlich in der konsolidierten Leitlinienfassung nicht in einer Empfehlung für Oxi niederschlagen wird. – Diese Einschränkung mache ich jetzt wieder, Frau Müller, weil ich merke, von welcher Seite Sie kommen. Das würde uns ja retten, aus der Problemzone herauszukommen. – Okay, danke.

Wer hat weitere Fragen, Anregungen, Wünsche? – Frau Groß, GKV.

Frau Groß: Ich habe noch eine weitere Frage zur zVT, diesmal etwas spezifischer in Bezug auf die HER-2 negativen Patientinnen und Patienten, und zwar geht es um den Stellenwert der Kombi Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Therapie, was eine Zulassung für CPS ≥ 5 hat. Welchen Stellenwert würden Sie dieser Kombination hier

beimessen? Das ist ja doch ein großer Teil, also eine große Schnittmenge, und wie würde denn da die Entscheidung getroffen?

Vielleicht hängt damit noch folgende Frage zusammen: Wie sehen Sie insgesamt den Stellenwert der PD-L1-Expression – im hier vorliegenden Fall hatte die EMA darauf hingewiesen, dass es einen geringfügigen Effekt oder einen deutlich geringeren Effekt bei CPS ≤ 10 gibt –, und welche Rolle spielt das dann für die Therapieentscheidung, eventuell auch in Bezug auf die Nivolumab-Kombination? Dazu würde mich Ihre Einschätzung interessieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte beginnen? – Oh, großes Gedränge: Zuerst hat sich Herr Thuss gemeldet.

Herr Dr. Thuss-Patience (DGHO): Das ist ein äußerst schwieriges Thema; darüber wird sehr viel diskutiert. Aktuell ist die Einschätzung, dass die verschiedenen Checkpoint-Hemmer keine unterschiedliche Wirkung haben. Man glaubt nicht, dass ein Checkpoint-Hemmer einem anderen überlegen ist; vielmehr ist das ein Klasseneffekt. So ist der aktuelle Stand der Meinung in der wissenschaftlichen Community.

Zudem ist auch relativ eindeutig, dass bei je höheren PD-L1-Expressionen die Wirksamkeit der Immuntherapie, der Zusatzeffekt der Immuntherapie, zunimmt. Meines Erachtens ist es von den einzelnen Studiendesigns abhängig, wo genau der Cut ist, dass beispielsweise das eine Medikament bei einem CPS von 5 zugelassen ist, während das andere auch eine Signifikanz bei der Gruppe mit einem CPS von 1 gezeigt hat und deshalb schon ab diesem Wert zugelassen ist. Ich glaube, es sind nicht unterschiedliche Wirksamkeiten der Medikamente, sondern unterschiedliche Studiendesigns, die zu diesen unterschiedlichen Zulassungen führen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich will noch einmal bestätigen, dass dies so ist, vielleicht mit einer Zuspitzung: Beim Lungenkarzinom haben wir 50 Prozent plus minus diskutiert. Wer über 50 Prozent liegt, bekommt Monotherapie, die anderen bekommen Monochemotherapie. Kein Mensch von uns glaubt, dass der Patient mit 49 Prozent Positivität eine andere Prognose hat als der mit 51 Prozent. Das ist eine artifizielle Trennung, die aufgrund des Studiendesigns gesetzt worden ist.

Wir gehen zum einen davon aus, dass PD-L1-Expression relevant ist; wir gehen aber auch davon aus, dass es nur einer der relevanten Faktoren ist. Ein Beispiel ist eine bestimmte Anzahl von Neoantigenen auf der Oberfläche, was eine ganze Zeit verfolgt wurde, die sogenannte Tumor mutational Burden, die Anzahl der Mutationen, die man findet. Auch das sind relevante Faktoren; alles auf der Tumorzellseite. Dazu kommen noch Faktoren auf der Patientenseite, was das Immunsystem angeht, die ebenfalls einen Einfluss haben können.

Das heißt, wir leben hier, von uns aus gedacht, in einer etwas artifiziell regulierten Welt, die sich nur danach orientiert, wie das Studiendesign und die Präspezifizierung der Faktoren war. Auch hier würde ich denken, dass 9 oder 11 Prozent wahrscheinlich keine Signifikanz der Expressionen ergäbe, was die klinischen Ergebnisse angeht. Aber es ist eben so definiert worden. Deswegen war Ihre erste Vorhersage oder Annahme genau richtig: Wir haben hier ein überlappendes Kollektiv, eines, das sich mit dem der Nivolumab-Zulassung überlappt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Groß, Nachfrage oder okay?

Frau Groß: Ja, Nachfrage wäre ganz konkret, ob Sie denn dann bei allen dafür infrage kommenden Patienten die Kombination mit dem PD-L1-Inhibitor einsetzen. Ist das mittlerweile also der Standard bei denen, die dafür infrage kommen? Wir haben hier eine zVT mit verschiedensten Optionen; da ist eben diese eine Kombi drin, aber eben auch viele Kombis ohne den Checkpoint-Inhibitor, beispielsweise die Triplet-Therapien. Zu ihnen hatten Sie schon gesagt, dass sie eher nicht mehr infrage kämen. Mir war hier konkret der Stellenwert dieser Kombination mit Nivolumab bei den dafür infrage kommenden Patienten wichtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Standard ist die Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren in diesen Kombinationen, außer bei der kleinen Gruppe von Patienten, die potenziell Nebenwirkungen haben, also die nicht qualifizierende Kontraindikationen haben. Diese Gruppe wird zunehmend klein, weil wir inzwischen auch sehr gut mit Nebenwirkungen von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patienten umgehen können, die vorher Autoimmunphänomene hatten. Das heißt, die Zahl der Patienten mit Kontraindikationen ist sehr, sehr klein geworden.

Standard ist der Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren, weil die Effekte der Chemotherapie, der Kombinationstherapie, dadurch viel nachhaltiger sind. Das ist dieses Plateau, das wir Ihnen immer beschrieben haben, und das sehen wir eben neu bei den Immuncheckpoint-Inhibitoren. Da würde ich mich so klar aus dem Fenster hängen, und Herr Thuss kann jetzt die S3-Leitlinien noch dazu bringen. – Ich habe es richtig gesehen, glaube ich, dass darin eine Soll-Empfehlung steht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Thuss.

Herr Dr. Thuss-Patience (DGHO): Es ist tatsächlich so, dass wir, wenn PD-L1 positiv ist, es jetzt mit einem Checkpoint-Hemmer kombinieren würden, genau so, wie Herr Wörmann das sagt, dass wir die Chemotherapie mit dem Checkpoint-Hemmer kombinieren, weil eben das Nebenwirkungsprofil der Checkpoint-Hemmer sehr günstig ist und es viele Patienten gibt, die lange davon profitieren, manche sogar sehr, sehr lange.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Groß, Frage beantwortet?

Frau Groß: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Frau Potthast vom IQWiG.

Frau Dr. Potthast: Ich möchte noch einmal auf einen ganz anderen Punkt als die zVT eingehen. Dazu aber noch mal einleitend Folgendes: Uns wurden drei Studien vorgelegt. In zwei dieser Studien, der KEYNOTE 062 und der KEYNOTE 859, befindet sich ein potenziell relevanter Anteil von Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom; sie haben Cisplatin und 5-FU erhalten, und für diese ist die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt.

Für beide Studien haben wir jeweils Teilpopulationen herangezogen, die zumindest näherungsweise die relevanten Teilpopulationen abbilden; beispielsweise haben wir für die Studie KEYNOTE 062 Daten aus Subgruppenanalysen herausgezogen, nämlich zu denjenigen Patienten, die Cisplatin und Capecitabin erhalten haben. Dadurch liegen uns schon aufgrund dieser Thematik sowohl für die Charakterisierung der Patientenpopulation als auch für die Endpunkte verschiedener Kategorien teilweise unvollständige Daten vor. Das ist der eine Punkt, der sich jetzt aus dieser abweichenden Einschätzung der zVT ergibt.

Hinzu kommt aber noch – das ist jetzt der andere Punkt, auf den ich noch eingehen möchte – , dass wir zudem für alle drei Studien in Modul 4 A lediglich die Ergebnisse zu nicht prä-spezifizierten Datenschnitten vorliegen haben. Für die Studie KEYNOTE 590 fehlen uns daher die Daten vollständig, wenngleich man sagen muss, dass diese Studie, bezogen auf die Größe der relevanten Teilpopulation, einen eher geringen Anteil ausmacht. Dadurch liegen uns für die beiden anderen Studien für die relevanten beziehungsweise näherungsweise herangezogenen Teilpopulationen für den prä-spezifizierten Datenschnitt nur unvollständige Daten vor, weil wir bei Modul 4 halt nur Ergebnisse zu dem nicht prä-spezifizierten Datenschnitt haben.

Das führt neben der soeben geschilderten Thematik mit der zVT ebenfalls dazu, dass wir ausschließlich Daten für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ vorliegen haben. Nach wie vor fehlen uns diese vollständigen Daten für die relevanten Teilpopulationen zu diesem prä-definierten Datenschnitt. Für uns ging bislang weder aus Modul 4 noch aus der Stellungnahme hervor, was der genaue Grund dafür war, diesen nicht prä-spezifizierten Datenschnitt

heranzuziehen. Sie begründen das damit, dass ein längerer Zeitabschnitt abgedeckt wird; aber der konkrete Grund, warum jetzt genau zu diesem Zeitpunkt ein Datenschnitt durchgeführt wurde, war uns weder aus Modul 4 noch aus der Stellungnahme ersichtlich. Daher würden wir uns wünschen, dass Sie dazu noch mal Stellung nehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Gau von MSD hat sich gemeldet.

Frau Gau (MSD): Ich denke, zur zVT brauchen wir nichts mehr zu sagen; dazu liegt alles auf dem Tisch. Von daher konzentrieren wir uns auf die Datenschnitte.

Wir hatten ungefähr ein Jahr nach dem von Ihnen gewünschten präspezifizierten Datenschnitt für die größte der relevanten Studien noch einen weiteren Datenschnitt, der dementsprechend natürlich auch mehr als ein Jahr weitere Nachbeobachtungszeit mit sich bringt, und den wollen wir Ihnen nicht vorenthalten. Wie sich dann auch herausgestellt hat, sind die Ergebnisse absolut vergleichbar. Sie leiten aus dem früheren Datenschnitt einen erheblichen Vorteil im Gesamtüberleben ab, wir aus dem späteren einen beträchtlichen Vorteil. Auch bei den anderen Endpunkten, wenn man die zVT-Geschichte beiseitelässt, kann man aus dem Studienbericht sehr viel sehen. Die Ergebnisse sind absolut identisch. Der spätere Datenschnitt und der von Ihnen geforderte präspezifizierte Datenschnitt zeigen dasselbe Resultat, den beträchtlichen oder wie auch immer zu bezeichnenden Vorteil beim Gesamtüberleben, aber auch bei den anderen Endpunkten keine relevanten Unterschiede.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Potthast, dazu noch eine Anmerkung, eine Nachfrage?

Frau Dr. Potthast: Nein, das nehmen wir dann so mit. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann Frau Müller, KBV, danach Frau Groß.

Frau Dr. Müller: Ich wollte jetzt auch noch einmal kurz auf die Datenschnitte eingehen. Die erste Frage geht noch einmal an den pU: Gab es irgendeinen Auslöser zu dem Datenschnitt, eine Anforderung der Zulassungsbehörden? Ich frage dies, weil Sie jetzt nicht gesagt haben, dass er auch in irgendeiner Art und Weise präspezifiziert war; dem IWQiG ist er auch nicht bekannt.

Die zweite Frage: Wenn dem nicht so ist – außer vielleicht der Auslöser, noch mal reifere Daten angucken zu wollen, und Sie sagen ja, Sie hätten es nur als Bestätigung gemacht –, könnten Sie dann die nach wie vor fehlenden Auswertungen zum präspezifizierten Datenschnitt für die Teilpopulation, auf die Frau Potthast vom IQWiG eben hingewiesen ist, noch nachliefern, in kurzer Zeit?

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

Frau Gau (MSD): Es war kein präspezifizierter Datenschnitt; es war ein Datenschnitt, der für eine Publikation herangezogen wurde, und da war es für uns klar: Die Ergebnisse sind in der Öffentlichkeit, und wir wollten auch bei Ihnen die aktuellsten Daten einreichen. Wir haben nicht für alle Studien die anderen Datenschnitte ausgewertet, sehen aber, wie gesagt, aufgrund der Studienberichte auch keinen Grund dafür, weil die Ergebnisse so vergleichbar sind und ja auch die zwei größeren Studien mit dieser CPS-Einschränkung der Zulassung in ihrer Gesamtheit dann herangezogen wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, man kann niemanden zu seinem Glück zwingen.

Frau Dr. Müller: Nein. – Wir hätten das natürlich gerne selbst beurteilt, ob die Ergebnisse vergleichbar sind. Für uns ist der Primat immer der präspezifizierte oder geforderte Datenschnitt, das wissen Sie ja wahrscheinlich auch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, das ist der entscheidende Punkt. Okay. – Frau Groß hat zurückgezogen. Gibt es sonst noch Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer noch einmal die Möglichkeit geben, zusammenzufassen. Wir haben jetzt relativ lange über die zVT gesprochen, aber ich glaube, das war auch der

allerwichtigste Punkt. – Wer macht das für MSD? – Bitte, Frau Frénoy, dann haben Sie das Wort.

Frau Frénoy (MSD): Sie haben es gerade gesagt: Wir haben ziemlich viel Zeit mit dem Thema zVT verbracht. Wir würden von unserer Seite auch im Schlussstatement noch einmal darauf eingehen und wirklich nochmals unterstreichen, was wir heute von den anwesenden Klinikern gehört haben, nämlich dass die zVT und die operationalisierte zVT in unseren Studien auch den deutschen Versorgungskontext widerspiegeln, ebenso, dass die eingesetzten Chemotherapie-Regime wirklich den deutschen Behandlungsalltag widerspiegeln.

Im Allgemeinen wollten wir auch noch mal darauf eingehen, dass wir natürlich diese Diskussion zum Thema zVT verfolgen und sehen, dass das Thema „zVT und Änderung der zVT“ öfter auf dem Tisch liegt. Uns als pU ist natürlich wichtig, Folgendes noch einmal in den Raum zu stellen: Wir möchten weiterhin, wenn wir die Studien planen, Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen die bestverfügbaren Therapien anbieten können, und das ist dann natürlich unabhängig vom Zulassungsstatus.

Was Pembrolizumab in den Anwendungsgebieten angeht, die heute besprochen wurden – wir sind jetzt nicht direkt darauf eingegangen, aber noch mal als Fazit –, so sehen wir ein verlängertes Gesamtüberleben in unseren Studien mit einer verzögert eingesetzt habenden Symptomatik, und von daher sehen wir einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie in den zwei Anwendungsgebieten.

Wir bedanken uns für die heutige Diskussion und für Ihre Zeit und verabschieden uns damit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Wir bedanken uns auch bei Ihnen und Ihrem Team, ebenso bei Herrn Wörmann und bei Herrn Thuss. Herr Thuss wird uns jetzt verlassen, während Herr Wörmann zur nächsten Anhörung zu Pembrolizumab noch bei uns bleibt. – Frau Frénoy, Sie sind bei der nächsten Anhörung auch noch dabei, wenn ich das richtig gesehen habe.

Diese Anhörung beenden wir jetzt. Ich wünsche denjenigen, die uns jetzt verlassen, einen schönen und produktiven Resttag.

Schluss der Anhörung: 13:56 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

und

Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2023-B-281-z Pembrolizumab

Stand: Januar 2024

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

Pembrolizumab

[Erstlinienbehandlung des HER2-negativen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Tegafur/Gimeracil/Oteracil: Beschluss vom 20. Dezember 2012
- Pembrolizumab: Beschluss vom 5. Mai 2022
- Nivolumab: Beschluss vom 19. Mai 2022

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab L01FF02 Keytruda	Anwendungsgebiet laut Positive Opinion: Keytruda, in combination with fluoropyrimidine and platinum-containing chemotherapy, is indicated for the first-line treatment of locally advanced unresectable or metastatic HER2-negative gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma in adults whose tumours express PD-L1 with a CPS \geq 1.
Zytostatika	
Capecitabin L01BC06 generisch	Xeloda wird angewendet: - in Kombination mit einem platinhaltigen Anwendungsschema als First-line-Therapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms.
Cisplatin L01XA01 generisch	Cisplatin ist als Monosubstanz bzw. in Kombination mit anderen Zytostatika bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: - Zur Kombinationschemotherapie (auch in Verbindung mit Radiotherapie) bei fortgeschrittenen Oesophaguskarzinomen.
Docetaxel	Adenokarzinom des Magens

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

L01CD02 generisch	Docetaxel ist in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil angezeigt zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Magens, einschließlich Adenokarzinom der gastroösophagealen Übergangszone, die keine vorherige Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben.
Doxorubicin L01DB01 generisch	<ul style="list-style-type: none">- fortgeschrittenes Magenkarzinom
Epirubicin L01DB03 generisch	Epirubicin wird zur Behandlung einer Reihe von neoplastischen Erkrankungen eingesetzt, einschließlich: <ul style="list-style-type: none">- Magenkarzinom
5-Fluorouracil L01BC02 generisch	<ul style="list-style-type: none">- fortgeschrittenes Magenkarzinom- fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom
Folinsäure V03AF03 generisch	Calciumfolinat ist indiziert: <ul style="list-style-type: none">- in Kombination mit 5-Fluorouracil in der zytotoxischen Therapie.
Mitomycin	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt:

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

L01DC03 generisch	<ul style="list-style-type: none"> - fortgeschrittenes Magenkarzinom - fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom
Tegafur / Gimeracil / Oteracil L01BC53 Teysuno	<p>Teysuno ist bei Erwachsenen indiziert: für die Behandlung von fortgeschrittenem Magenkrebs bei Gabe in Kombination mit Cisplatin.</p>

Antikörper

Nivolumab L01FF01 Opdivo	<p><u>Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) oder des Ösophagus</u></p> <p>OPDIVO ist in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie für die Erstlinienbehandlung der HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus bei Erwachsenen indiziert, deren Tumoren PD-L1 (Combined Positive Score [CPS] ≥ 5) exprimieren.</p>
Pembrolizumab L01FF02 Keytruda	<p><u>Ösophaguskarzinom</u></p> <p>KEYTRUDA ist in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) angezeigt.</p>

Anmerkung: Für Cisplatin und Oxaliplatin besteht trotz umfangreicher klinischer Daten keine Zulassung für das Magenkarzinom, jedoch sind die Wirkstoffe über andere Wirkstoffe (z.B. Capecitabin, Docetaxel, Trastuzumab) als Kombinationstherapie zugelassen.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: 2022-B-326 (Pembrolizumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 23. Januar 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	153
1 Indikation	154
2 Systematische Recherche	154
3 Ergebnisse.....	155
3.1 Cochrane Reviews	155
3.2 Systematische Reviews.....	155
3.3 Leitlinien.....	160
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	180
Referenzen.....	183

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DCF	docetaxel, cisplatin, and fluorouracil
ECF	epirubicin, cisplatin, and fluorouracil
ECX	epirubicin, cisplatin, and capecitabine
ELF	etoposide, leucovorin, and fluorouracil
EOF	epirubicin, oxaliplatin and fluorouracil
EOX	epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine
FLOT	Folinsäure, Oxaliplatin und Docetaxel
FOLFIRI	5-Fluorouracil, Folinsäure und Irinotecan
PFS	Progression Free Survival
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
FISH	Fluorescence in situ hybridization
HER2	human epidermal growth receptor 2
HR	Hazard Ratio
IHC	Immunohistochemistry
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Ansprechrare
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TTP	Time to progress
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization
5-FU	5-fluorouracil

1. Indikation

In Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

Zusätzlich wurden die OLU-Wirkstoffe Cisplatin und Oxaliplatin, als Teil einer Kombinationstherapie, in der Synopse dargestellt. Für Cisplatin und Oxaliplatin besteht trotz umfangreicher klinischer Daten keine Zulassung für das Magenkarzinom, jedoch sind die Wirkstoffe über andere Wirkstoffe (z.B. Capecitabin, Docetaxel) als Kombinationstherapie zugelassen.

2. Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 09.09.2022 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 2032 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt sechs Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3. Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es konnte kein Cochrane Review identifiziert werden.

3.2 Systematische Reviews

Wang, X. et al., 2019 [6].

Efficacy and safety of oxaliplatin-based regimen versus cisplatinbased regimen in the treatment of gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

We performed a meta-analysis to compare the efficacy and safety of oxaliplatin-based regimen versus cisplatin-based regimen in the treatment of GC.

Methodik

Population:

- Patients with advanced gastric cancer (AGC)

Intervention:

- oxaliplatin-based regime

Komparator:

- cisplatin-based regime

Endpunkte:

- response rate, disease stability rate, 1-Year survival rate, Grade 3–4 toxicity

Recherche/Suchzeitraum:

- Electronic databases (CNKI, CBM, VIP, Wanfang, PUBMED, EMBASE and Cochrane Controlled Trials Register) were searched from inception till November 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool
- Begg's funnel plot was performed to assess the publication bias of literatures. The shape of the funnel plot did not reveal any evidence of obvious asymmetry.
- Nevertheless, the overall methodological quality was generally fair.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Seven randomized controlled trials including 2297 patients

Charakteristika der Population:

- The participants included must be ≥ 18 years and should have histologically or cytologically confirmed GC.

- The participants included should have adequate function of major organs (including cardiac, hepatic, bone marrow and renal function); and not previously treated for disease with any regimen of chemotherapy or radiotherapy.

Studienergebnisse:

- response rate
 - The fixed effect model was used and the pooled analysis suggested that when comparing with cisplatin-based regimen treatment group, oxaliplatin-based regimen treatment was associated with a significantly increased partial response rate (OR = 1.26, 95% CI 1.07–1.49; $p = 0.007$), with low heterogeneity among the studies ($I^2 = 40\%$; heterogeneity $p = 0.12$).
- Disease stability rate
 - Four studies involving 1095 patients evaluated the disease stability rate [10, 11, 15, 16, 18] and no heterogeneity among them was observed ($p = 0.69$, $I^2 = 0\%$). The fixed effect model was used with no significant difference of disease stability rate between the two groups (OR = 1.05, 95% CI 0.81–1.36; $p = 0.7$).
- 1-Year survival rate
 - Three studies including 1263 patients reported the 1-year survival rate [16–18]. Compared with the cisplatin-based regimen treatment, oxaliplatin-based regimen treatment was associated with a significant increase of 1-year survival rate (OR = 1.25, 95% CI 1.00–1.56; $p = 0.05$), with low heterogeneity among the studies ($I^2 = 28\%$; $p = 0.25$).
- Grade 3–4 gastrointestinal toxicity
 - Four trials on 1883 patients evaluated the grade 3–4 gastrointestinal toxicity rate [11, 15–17] Among them, significant heterogeneity was observed ($p < 0.0001$, $I^2 = 80\%$). The random effect model was used and the result showed no significant difference between the two groups (OR = 1.01, 95% CI 0.5–2.01; $p = 0.27$) (Fig. 7). Subgroup analysis showed no significant difference in the incidences of nausea or vomiting (OR = 0.58, 95% CI 0.31–1.08; $p = 0.09$) and diarrhea (OR = 1.74, 95% CI 0.64–4.71; $p = 0.27$) between the two groups.

- Grade 3–4 hematopoietic system toxicity
 - Four studies containing 1883 patients evaluated the grade 3–4 hematopoietic system toxicity rate [11, 15–17] and significant heterogeneity among them was observed ($p = 0.006$, $I^2 = 58\%$). The random model was used and the incidences of grade 3–4 hematopoietic system toxicity in cisplatin based regimen treatment group were significantly higher than the oxaliplatin-based regimen treatment group (OR = 0.6, 95% CI 0.46–0.79; $p = 0.0002$). Subgroup analysis showed that the rate of anemia (OR = 0.49, 95% CI 0.33–0.74; $p = 0.0005$) and neutropenia (OR = 0.50, 95% CI 0.34–0.73; $p = 0.0003$) in cisplatin-based regimen treatment group was significantly higher than that in oxaliplatin based regimen treatment group, whereas the incidences of thrombocytopenia (OR = 0.98, 95% CI 0.68–1.42; $p = 0.93$) were similar.
- Grade 3–4 peripheral neurotoxicity
 - Four studies including 1883 patients reported the grade 3 – 4 peripheral neurotoxicity rate [11, 15–17] and significant heterogeneity was observed among them ($p = 0.02$, $I^2 = 71\%$). The random effect model was used and the incidences of peripheral neurotoxicity were significantly higher in oxaliplatin-based regimen treatment group than cisplatin-based regimen treatment group (OR = 2.21, 95% CI 1.52–3.21; $p < 0.0001$).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Compared with cisplatin-based regimen, oxaliplatin-based regimen treatment has an obvious advantage in patients with GC with acceptable tolerance.

Guo, X. et al., 2020 [2].

A comparison between triplet and doublet chemotherapy in improving the survival of patients with advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

to compare the efficacy, prognosis, and toxicity of triplet chemotherapy with doublet chemotherapy in patients with advanced gastric cancer.

Methodik

Population:

- patients have pathologically proven advanced, recurrent, metastatic, or unresectable adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction

Intervention/Komparator:

- first-line chemotherapy setting: studies that compared at least two arms that consisted of the following chemotherapeutic drugs: fluoropyrimidine (F, either 5-fluorouracil [5-FU], capecitabine [Cap], or S-1), platinum (cisplatin [Cis] and oxaliplatin [Ox]), taxane ([T] and paclitaxel), anthracycline (doxorubicin [D] and epirubicin [E]), irinotecan (I), etoposide (E), semustine (Me), mitomycin (MMC), methotrexate (Mtx), uracil (U), or tegafur (Te)

Endpunkte:

- overall survival, progression-free survival (PFS), time to progress (TTP), objective response rate (ORR), and toxicity.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and the Cochrane Register of Controlled Trials and all abstracts from the annual meetings of the European Society for Medical Oncology (ESMO) and the American Society of Clinical Oncology conferences up to October 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 23 RCTs involving 4540 patients and 8 types of triplet and doublet chemotherapy regimens
- Of these studies, 2380 were assigned to the triplet and 2160 to the doublet group / patients in every study ranged from 25 to 741

Charakteristika der Population:

- Median age was 51 to 70 years. In these studies, 2039 and 2501 (44.9 and 55.1%, respectively) patients were Asians and Westerners, respectively. PS was well balanced in all studies. All patients had an ECOG PS of 0 or 1.

Studienergebnisse:

- Triplet chemotherapy was superior compared with doublet chemotherapy in terms of improving median OS (HR = 0.92; 95% CI, 0.86–0.98; P = 0.02) and PFS (HR = 0.82; 95% CI, 0.69–0.97; P = 0.02) and TTP (HR = 0.92; 95% CI, 0.86–0.98; P = 0.02) and ORR (OR = 1.21; 95% CI, 1.12–1.31; P < 0.0001) among overall populations.
- Compared with doublet chemotherapy, subgroup analysis indicated that OS improved with

fluoropyrimidine-based (HR = 0.80; 95% CI, 0.66–0.96; P = 0.02), platinum-based (HR = 0.75; 95% CI, 0.57–0.99; P = 0.04), and

other drug-based triplet (HR = 0.79; 95% CI, 0.69–0.90; P = 0.0006) chemotherapies while not with anthracycline-based (HR = 0.70; 95% CI, 0.42–1.15; P = 0.16), mitomycin-based (HR = 0.81; 95% CI, 0.47–1.39; P = 0.44), taxane-based (HR = 0.91; 95% CI, 0.81–1.01; P = 0.07), and irinotecan-based triplet (HR = 1.01; 95% CI, 0.82–1.24; P = 0.94) chemotherapies.

- For different patients, compared with doublet chemotherapy, triplet chemotherapy improved OS (HR = 0.89; 95% CI, 0.81–0.99; P = 0.03) among Western patients but did not improve (HR = 0.96; 95% CI, 0.86–1.07; P = 0.47) that among Asian patients.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, compared with doublet chemotherapy, triplet chemotherapy, as a first-line treatment, improved OS, PFS, TTP, and OS in patients with advanced gastric cancer among overall populations, especially for fluoropyrimidine- or platinum-based triplet chemotherapy, which showed a significant improvement in OS. In the subgroup analyses, triplet chemotherapy improved OS in Western but not in Asian patients.

4. Leitlinien

Alberta Health Services, 2021 [1].

Gastric cancer, Version 6.

Zielsetzung/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; trifft teilweise zu (Patientenvertretung unklar)
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; trifft zu
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; trifft zu
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; trifft zu
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; trifft teilweise zu
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert

Recherche/Suchzeitraum:

- Suchzeitraum: 01.01.2018 – 31.12.2020

LoE/GoR

Levels of Evidence

I	Evidence from at least one large randomized, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomized trials without heterogeneity
II	Small randomized trials or large randomized trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
III	Prospective cohort studies
IV	Retrospective cohort studies or case-control studies
V	Studies without control group, case reports, expert opinion

Strength of Recommendations

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

Der Empfehlungsgrad ist in der vorliegenden Leitlinie nicht berichtet.

Recommendations

Stage IV (First Line)

- Palliative maneuvers to maintain and/or improve quality of life are indicated (e.g.: stent placement or radiotherapy to relieve dysphagia, obstruction, or bleeding).
- Palliative chemotherapy regimens are generally continued as long as tumour shrinkage or stability is confirmed, as long as the side effects remain manageable, as long as the patient wishes to continue, and as long as the treatment remains medically reasonable.
- Consider an early referral to palliative care

HER2 Normal:

- Preferred

Oxaliplatin/fluoropyrimidine or FOLFIRI [Level of evidence: I]

- A network meta-analysis of systemic therapy for advanced gastric cancer demonstrated that anthracycline triplet chemotherapy and docetaxel, cisplatin, fluorouracil (5FU) triplets showed no benefit over fluoropyrimidine (FP: 5-fluorouracil (5FU) or capecitabine) doublets for overall survival (OS) or progression-free survival (PFS), and increased toxicity was noted.
- A fluoropyrimidine doublet containing oxaliplatin or irinotecan significantly improved overall survival compared with a fluoropyrimidine plus cisplatin (for a fluoropyrimidine plus irinotecan, the HR for death was 0.85, 95% CI 0.71-0.99; for a fluoropyrimidine plus oxaliplatin, the HR was 0.83, 95% CI 0.71-0.98). The cisplatin-fluoropyrimidine doublet was also associated with more grade 3 or 4 toxicity.

FOLFOX/CAPOX Four phase III trials have compared oxaliplatin to cisplatin based regimens (including ECF) suggesting similar efficacy. A meta-analysis of the REAL-2 trial and two randomized phase II trials comparing oxaliplatin to cisplatin based regimens demonstrated that oxaliplatin was associated with significant improvements in PFS (HR 0.88, 95% CI 0.80-0.98) and overall survival (HR for death 0.88, 95% CI 0.78-0.99), and with less neutropenia, anemia, alopecia, and thromboembolic events, but with more neurotoxicity and diarrhea.

FOLFIRI

- Suitable first or second line regimen for patients with an ECOG of 0-2: Irinotecan (180 mg/ m² IV over ninety minutes) and Leucovorin (400 mg/ m² IV over two hours) followed by 5-Fluorouracil (2400 mg/ m² as 46 hour infusion) every 2 weeks.
- FOLFIRI followed by ECX was compared to the reverse sequence in the first line setting of metastatic GE junction/gastric adenocarcinoma. The dosing and duration of Capecitabine in the ECX arm (oral Capecitabine 1g/m² twice per day from day 2 to day 15 every 3 weeks) was different than in the REAL-2 trial.
- FOLFIRI followed by ECX was superior to the reverse strategy for the primary endpoint of time to treatment failure (5.08 months versus 4.24 months, HR 0.77, CI 95% 0.63-0.83, p = 0.008). There were no significant differences in PFS or OS between the two sequences.
- Patients who received first line ECX had higher rates of grade 3/4 toxicities, especially hematological ones.

Palliative Chemotherapy Options (Established in the REAL-2 Clinical Trial) include:

Triplet regimens with anthracyclines are historically considered as options, but no longer preferred due to increased rates of toxicity, without clear improvements in PFS or OS.

i. ECX or EOX: Epirubicin (50 mg/m² IV over twenty minutes) and either Cisplatin (60 mg/ m² IV over one hour) or Oxaliplatin (130 mg/ m² IV over two to five hours) are administered on day one, and Capecitabine 625 mg/ m² PO Q12h is administered for twenty-one consecutive days.

ii. ECF or EOF: Epirubicin (50 mg/ m² IV over twenty minutes) and either Cisplatin (60 mg/m² IV over one hour) or Oxaliplatin (130 mg/ m² IV over two to five hours) are administered on day one, and 5Fluorouracil (200 mg/ m²/day) is administered as a continuous intravenous infusion through a central venous catheter ("CVC"), peripherally inserted central catheter ("PICC line"), or port.

iii. Capecitabine-based combination regimens (e.g.: ECX, EOX, CX) offer a superior response rate (45.6% versus 38.4%, OR 1.38, CI 95% 1.10-1.73, p = 0.006) and overall survival (HR 0.87, CI 95% 0.77-0.98, p = 0.02) when compared to 5-Fluorouracil-based combination chemotherapies (e.g.: ECF, EOF, CF).

iv. Oxaliplatin is the preferred platinum as it reduces the risk of death (HR 0.88, CI 95% 0.78-0.99, p = 0.04), progression (HR 0.88, CI95% 0.80-0.98, p = 0.02), and thromboembolism.

HER2 Positive:

HER2 over-expression can be demonstrated in 16% of gastric cancers. The addition of Trastuzumab to six three-week cycles of Cisplatin 80 mg/ m²IV on day one plus either Capecitabine 1,000 mg/m² po BID for fourteen days or 5-Fluorouracil 800 mg/ m² continuous IV infusion on days one through five was associated with a superior progression-free (6.7 months versus 5.5 months, HR 0.71, CI95% 0.59-0.85, p = 0.0002) and overall survival (13.8 months versus 11.1 months, HR 0.74, CI95% 0.60-0.91, p = 0.0046). In a pre-planned exploratory analysis, the subset of patients with high-level HER2 expression (immunohistochemistry scores (IHC) of 2+ with FISH positivity or IHC3+) achieved a median overall survival of 16.0 months. [Level of evidence: I]

In the updated survival analysis, the median overall survival for the addition of trastuzumab was 13.1 months as compared to 11.7 months for the chemotherapy alone arm (HR 0.80, CI95% 0.67- 0.91). In the updated preplanned analysis, only the patients in the IHC3+ subgroup showed a statistically significant survival benefit (18.0 months vs 13.2 months, HR 0.66 (CI95% 0.50-0.87)). [Level of evidence: 1]

Contraindications to platinum/fluoropyrimidine or FOLFIRI

- In patients who have a contraindication to a platinum/fluoropyrimidine combination, or FOLFIRI, the following regimen may be considered as an alternative but it does not have the same degree of survival benefit: a. ELF: Three-week cycles where Etoposide (120 mg/ m²IV), Leucovorin (300 mg/ m²IV), and 5Fluorouracil (500 mg/ m²IV) are administered on days one, two, and three.

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2022 [3].

S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus (Version 3)

Zielsetzung

In der Leitlinie "Ösophagzskarzinom" wird das gesamte Spektrum der Prävention, Diagnostik und Therapie des Ösophaguskarzinoms behandelt.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium, zutreffend
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt, zutreffend
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz, zutreffend
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt, zutreffend
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt, zutreffend
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert, zutreffend

Recherche/Suchzeitraum:

- Suchzeitraum: 06/2017- 09/2019

LoE

- Evidenzklassifizierung des Oxford Centre for Evidence-based Medicine 2009

GoR

Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinienautoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor.

Tabelle 1: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75-95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50-75 % der Stimmberechtigten
Dissens	< 50 % der Stimmberechtigten

Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden, die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 2: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll / soll nicht
B	Empfehlung	sollte / sollte nicht
0	Empfehlung offen	kann / kann verzichtet werden

Empfehlungen

Palliative Erstlinientherapie: Adenokarzinom des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs

9.2	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad A	Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Adenokarzinom des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs soll eine Systemtherapie angeboten werden. Therapieziel ist die Verlängerung der Überlebenszeit und der Erhalt der Lebensqualität.	
Level of Evidence 1a	[596]; [470]; [471]; [472]; [473]; [112]	
	Starker Konsens	

9.3	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
EK	Vor Einleitung einer palliativen Systemtherapie soll der HER2-Status als prädiktiver Faktor für eine Therapie mit Trastuzumab und der PD-L1 CPS als prädiktiver Faktor für eine Therapie mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor bestimmt werden.	
	Starker Konsens	

9.4	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad A	Bei negativem HER2-Status und einem PD-L1 CPS<5 soll eine Platin (Oxaliplatin oder Cisplatin)-/Fluoropyrimidin-haltige Zwei- oder Dreifachkombination eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1a	[596]; [470]; [471]; [472]; [473]; [597]; [598]; [599]; [489]	
	Starker Konsens	

9.5	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad A	Bei negativem HER2-Status und einem erhöhten PD-L1 CPS Cut-off Wert (für Nivolumab PD-L1 CPS≥5, für Pembrolizumab PD-L1 CPS≥10) soll eine Platin (Oxaliplatin oder Cisplatin)/Fluoropyrimidin-Kombination zusammen mit einem der genannten Immun-Checkpoint-Inhibitoren eingesetzt werden.	
Level of Evidence 2	[600]; [601] 2: LoE nach Oxford 2011 - einzelnes RCT Für Evidenzbewertung nach GRADE siehe Evidenztabelle (Leitlinienreport)	
	Starker Konsens	

9.6	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
-----	----------------------------	------------------

Empfehlungsgrad	Bei HER2-überexprimierenden Tumoren (IHC3+ oder IHC2+ und FISH+) soll eine Cisplatin/Fluoropyrimidinbasierte Erstlinienchemotherapie um Trastuzumab ergänzt werden.
Level of Evidence	[602]; [233]
2	2: Leitlinienadaptationen S3-Magenkarzinom
	Starker Konsens

Hintergrundinfos aus Leitlinie

In vielen randomisierten Phase-III-Studien für das Magenkarzinom stellte die Subgruppe der Adenokarzinome des gastroösophagealen Überganges und der distalen Adenokarzinome des Ösophagus einen erheblichen Anteil der Studienpopulation dar. So konnte mit einer Platin- und Fluoropyrimidinbasierten Kombinationschemotherapie mit Docetaxel oder Epirubicin eine signifikante Verbesserung hinsichtlich des Überlebens, der Zeit bis zur Tumorprogression und ein Vorteil in der Lebensqualität gegenüber älteren Chemotherapie-Protokollen (FUP, FAMTX) nachgewiesen werden (DCF vs. FUP: Mediane Überlebenszeit 9,2 Monate vs. 8,6 Monate [p = 0,02] und progressionsfreies Überleben 5,6 Monate vs. 3,7 Monate [p < 0,001] sowie ECF vs. FAMTX: Mediane Überlebenszeit 8,9 Monate vs. 5,7 Monate [p = 0,0009] und FFS 7,4 Monate vs. 3,4 Monate [p = 0,00006])

Patienten mit negativem HER2-Status und einem PD-L1 CPS < 5 (kombinierter positiver Score) soll daher eine Platin- und Fluoropyrimidinbasierte Zwei- oder Dreifachkombination angeboten werden. Hierbei kommen u.a. folgende Kombinationen in Betracht: S-1/Cisplatin oder Capecitabin/Cisplatin [XP], infusionales 5-Fluorouracil, Folinsäure und Cisplatin [PLF], Epirubicin, Cisplatin, Capecitabin [ECX], Epirubicin, Oxaliplatin, Capecitabin [EOX], Epirubicin, Cisplatin, infusionales 5-Fluorouracil [ECF], Docetaxel, Cisplatin, infusionales 5-Fluorouracil [DCF], infusionales 5-Fluorouracil/Folinsäure und Oxaliplatin (FLO) oder die Kombination aus 5-Fluorouracil (infusional), Folinsäure, Oxaliplatin und Docetaxel (FLOT-Regime). Für Patienten, die sich nicht für eine Platin-(Oxaliplatin oder Cisplatin) basierte Therapie qualifizieren, stellt infusionales 5-Fluorouracil, Folinsäure und Irinotecan (FOLFIRI) eine Therapieoption dar. In einer randomisierten Phase-3-Studie wurde ECX versus FOLFIRI verglichen. Primärer Endpunkt der Studie war die TTF (time-to-treatment failure). In dieser Studie zeigte sich eine signifikante Verlängerung der TTF zugunsten von FOLFIRI (5,1 vs 4,2 Monate, p = 0,008) und eine vergleichbare mediane Überlebenszeit (9,5 vs. 9,7 Monate, p = 0,95). Das Nebenwirkungsprofil von FOLFIRI war gegenüber ECX günstiger.

Bei der Auswahl der Therapieregime sind Allgemeinzustand, Alter, Begleiterkrankungen, Toxizitäten der Therapie und die individuelle Situation des Patienten zu berücksichtigen. Ist eine Docetaxel-basierte Dreifachkombination indiziert, sollten modifizierte Schemata dem klassischen DCF-Regime vorgezogen werden, da das DCF-Regime mit einer erhöhten Toxizität assoziiert ist. In mehreren zum Teil randomisierten Phase-II-Studien konnte gezeigt werden, dass u. a. die Kombination aus 5-Fluorouracil (infusional), Folinsäure, Oxaliplatin und Docetaxel (FLOT-Regime) eine dem DCF-Regime vergleichbare Aktivität bei günstigerem Nebenwirkungsprofil aufweist.

Für ältere Patienten konnte in mehreren klinischen Studien gezeigt werden, dass die Kombination aus Oxaliplatin mit einem Fluoropyrimidin (5-Fluorouracil oder Capecitabin) hinsichtlich der Nebenwirkungen durchgeführt werden kann. Das mediane Alter der Patienten lag in diesen Studien zwischen 70-77 Jahren. Das mediane Überleben betrug 9,5 bis 11,7 Monate.

Eine palliative Chemotherapie sollte zum frühestmöglichen Zeitpunkt der Diagnosestellung der fortgeschrittenen Erkrankung eingeleitet werden.

Zwischenzeitlich wurden Phase-III-Studien publiziert, die den Stellenwert der Immuntherapie in der Systemtherapie des fortgeschrittenen nicht kurativ behandelbaren Adenokarzinoms des Ösophagus, des ösophagogastralen Übergangs und Magens etabliert haben.

In der KEYNOTE-590-Studie konnte für das HER-2 negative fortgeschrittene Adenokarzinom des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs (AEG-Typ 1) für die Erstlinientherapie ein signifikanter Überlebensvorteil für die Kombination von Pembrolizumab mit Cisplatin und 5-Fluorouracil gegenüber der alleinigen Chemotherapie bei Tumoren mit einem PD-L1 CPS ≥ 10 gezeigt werden (HR 0,62; 13,5 vs 9,4 Monate, p < 0,0001). Basierend auf diesen Daten wurde Pembrolizumab für das nicht kurativ behandelbare HER2-negative Adenokarzinom des Ösophagus oder des ösophagogastralen Übergangs mit einem PD-L1 CPS ≥ 10 in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zugelassen.

In der dreiarmigen CheckMate-649 Studie erhielten Patienten mit einem fortgeschrittenen HER2-negativen Adenokarzinom des Ösophagus, des ösophagogastralen Übergangs oder des Magens entweder eine Oxaliplatin-basierte Kombination mit einem Fluoropyrimidin (Standard-Chemotherapie, (N=792) oder zusätzlich zur Chemotherapie Nivolumab (N=789), oder eine alleinige Immuntherapie mit Nivolumab und

Ipilimumab. Der größte Teil (70%) der eingeschlossenen Patienten hatte ein metastasiertes Adenokarzinom des Magens.

In der ersten Auswertung der Studie (Chemotherapie +/- Nivolumab) zeigte sich eine signifikante Verbesserung des Überlebens für die zusätzliche Gabe von Nivolumab gegenüber der alleinigen Chemotherapie für Karzinome mit einem PD-L1 CPS ≥ 5 , (14,4 vs 11,1 Monate; HR 0,71 $p < 0,0001$). Basierend auf diesen Daten wurde Nivolumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen HER2-negativen Adenokarzinoms des Ösophagus, des ösophagogastralen Übergangs und des Magens mit einem PD-L1 CPS ≥ 5 zugelassen.

Hintergrund zu HER2-überexprimierenden Tumoren

Hierbei handelt es sich um eine Leitlinienadaptation für Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren **Adenokarzinom** des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs.

Neben dem PD-L1 Status ist der HER2-Status als prädiktiver Faktor anzusehen.

In einer Phase-III-Studie (ToGA-Studie) verbesserte der HER2-Antikörper Trastuzumab das OS und PFS von Patienten mit HER2-positiven, fortgeschrittenen Magenkarzinomen und Adenokarzinomen des ösophagogastralen Überganges, deren Tumoren entweder immunhistochemisch HER2-positiv (IHC 3+) waren oder eine Amplifikation des HER2-Gens in der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung aufwiesen (FISH+). Trastuzumab ist formal nur mit einer Cisplatin-/Fluoropyrimidin-Kombination zugelassen.

In einer Phase-3-Studie mit 780 Patienten wurde der Stellenwert von Pertuzumab in der Erstlinientherapie für Patienten mit HER2-positiven, fortgeschrittenen Magenkarzinomen und Adenokarzinomen des ösophagogastralen Überganges geprüft. Der primäre Endpunkt einer signifikanten Überlebenszeitverlängerung wurde nicht erreicht. Das mediane Überleben lag für die Pertuzumab-basierte Kombination bei 17,5 Monaten gegenüber 14,2 Monaten für die Standardtherapie mit Trastuzumab, Cisplatin, Fluoropyrimidin (Capecitabin oder 5-Fluorouracil) (HR 0,84 $p = 0,0565$). Damit ergibt sich keine Indikation für den zusätzlichen Einsatz von Pertuzumab in der Therapie des HER2-positiven, fortgeschrittenen Magenkarzinoms und des Adenokarzinoms des ösophagogastralen Überganges.

In einer Phase-3-Studie mit 345 Patienten wurde der Stellenwert von Trastuzumab-Emtansin (T-DM1) in der Zweitlinientherapie für Patienten mit HER2-positiven, fortgeschrittenen Magenkarzinomen und Adenokarzinomen des ösophagogastralen Überganges geprüft (Gatsby-Studie). Es zeigte sich für Trastuzumab-Emtansin kein Überlebensvorteil gegenüber einer Therapie mit einem Taxan (Docetaxel, Paclitaxel). Das mediane Überleben betrug 7,9 Monate für Trastuzumab-Emtansin und 8,6 Monate für die Taxan-behandelten Patienten (HR 1,15, $p = 0,86$).

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

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

Zielsetzung/Fragestellung

Therapie des Magenkarzinoms und der Karzinome des ösophagogastralen Übergangs.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; trifft zu
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; trifft zu
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; trifft teilweise zu
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; trifft zu
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Spätestens 2023 wird eine erneute Überarbeitung erfolgen

Recherche/Suchzeitraum:

- pubmed und CENTRAL
- Zeitraum: 01/2012- 03/2017 (letzte Aktualisierung AG2: 26.09.2017)

LoE/GoR

Tabelle 8: Schema der Empfehlungsgraduierung

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

Tabelle 9: Schema der Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 - 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 - 75% der Stimmberechtigten
Dissens	< 50% der Stimmberechtigten

Empfehlungen

Medikamentöse Tumorthherapie

12.1.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2019
Empfehlungsgrad A	Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) soll eine systemische Chemotherapie angeboten werden. Therapieziel ist die Verbesserung des Überlebens und der Erhalt der Lebensqualität. Ein erhöhtes Alter stellt keine Kontraindikation dar.	
Level of Evidence 1a	DeNovo [609, 638-658]	
	Starker Konsens (96%)	
12.2.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2019
Empfehlungsgrad B	Eine palliative medikamentöse Tumorthherapie sollte zum frühestmöglichen Zeitpunkt nach Diagnosestellung der lokal fortgeschritten inoperablen oder metastasierten Erkrankung eingeleitet werden.	
Level of Evidence 1a	DeNovo (alt) [539, 540, 575, 638, 647, 665-669]	
	Starker Konsens (100%)	
12.6.	Konsensbasierte Empfehlung	Modifiziert 2019
EK	Vor dem Einsatz einer palliativen medikamentösen Tumorthherapie soll der HER-2-Status als positiver prädiktiver Faktor für eine Therapie mit Trastuzumab bestimmt werden.	
	Starker Konsens (100%)	

Vorgehen bei Tumoren ohne HER-2-Überexpression

12.7.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2019
Empfehlungsgrad A	In der Palliativsituation soll in der Erstlinientherapie eine Platin-/Fluoropyrimidin-haltige Kombinationstherapie durchgeführt werden.	
0	Bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen Platin kann alternativ eine Irinotecan/Fluoropyrimidin-haltige Kombinationstherapie durchgeführt werden. Dabei handelt es sich um einen Off-Label-Use.	
Level of Evidence 1a	De Novo [638]	
	Starker Konsens (100%)	
12.8.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2019
Empfehlungsgrad 0	Eine Docetaxel-haltige Dreifachkombination kann unter Berücksichtigung von Alter, Allgemeinzustand und Komorbidität erwogen werden.	
Level of Evidence 1a	De Novo [638]	
	Konsens (86%)	
12.9.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2019
Empfehlungsgrad A	Wenn eine taxan-basierte Dreifachkombination geplant ist, soll ein modifiziertes DCF-Schema (z.B. FLOT) durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1a	DeNovo [638]	
	Starker Konsens (100%)	

Tabelle 17: Randomisierte Studien zum Vergleich Oxaliplatin- versus Cisplatin-haltiger Kombinationstherapien

Referenz	Patienten N =	Therapie-Regime	Ansprechrate	Medianes Gesamtüberleben
Van Cutsem [679]	445	DCF vs. CF	36,7% vs. 25,4%	9,2 Monate vs. 8,2 Monate
Lorenzen [687]	60	T-PLF	47%	17,3 Monate *
Al Batran [665]	59	FLOT	57,7%	11,1 Monate
Shah [685]	85	mDCF vs. DCF	49% vs. 33%	18,8 Monate vs. 12,6 Monate

* 20 Patienten hatten lokal fortgeschrittene nicht metastasierte Stadien

12.10.	Evidenzbaiserte Empfehlung	Modifiziert 2019
Empfehlungsgrad A	Bei der Therapieentscheidung zwischen Oxaliplatin und Cisplatin sollen aufgrund vergleichbarer Wirksamkeit und unterschiedlicher Nebenwirkungen die Begleiterkrankungen des jeweiligen Patienten berücksichtigt werden.	
Level of Evidence 1a	DeNovo [638]	
	Starker Konsens (100%)	

Tabelle 18: Randomisierte Studien zum Vergleich Capecitabin - versus 5-FU-haltige Kombinationstherapien [638]

Referenz	Patienten N =	Therapieregime	Ansprechrate	Medianes Überleben
Al-Batran [542]	112	FLO	34,8%	10,7 Monate
	106	FLP	24,5%	8,8 Monate
Al-Batran [542] Subgruppe >64 Jahre	46	FLO	41,3%	13,9 Monate
	48	FLP	16,7%	7,2 Monate
Cunningham [540]	245	ECF	42,4%	9,3 Monate
	244	EOX	47,9%	11,2 Monate

12.11.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2019
Empfehlungsgrad A	Die Therapieentscheidung zwischen oralen und infusionalen Fluoropyrimidinen soll aufgrund vergleichbarer Wirksamkeit und unterschiedlicher Nebenwirkungen die Begleiterkrankungen und Präferenz des jeweiligen Patienten berücksichtigen.	
Level of Evidence 1a	DeNovo [638]	
	Starker Konsens (100%)	

Tabelle 19: Randomisierte Studien zum Vergleich Capecitabin - versus 5-FU-haltige Kombinationstherapien

Studie	Patienten N=	Therapieregime	Ansprechrate	Medianes Überleben
Cunningham [540]	480	Capecitabin-haltig ECX oder EOX	44,6%	10,9 Monate
Cunningham [540]	484	5-FU-haltig ECF oder EOF	39,4%	9,6 Monate
Kang [539]	160	XP Capecitabin/Cisplatin	41%	10,5 Monate
Kang [539]	156	FP 5-FU/Cisplatin	29%	9,5 Monate
Ajani [690]	527	SP S-1/Cisplatin	29,1%	8,6 Monate
Ajani [690]	526	FP 5-FU/Cisplatin	31,9%	7,9 Monate

Vorgehen bei metastasierten Karzinomen mit HER-2- Überexpression/-Amplifikation

12.12.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2019
Empfehlungsgrad A	Bei HER2-überexprimierenden Tumoren soll eine Cisplatin-/Fluoropyrimidin-basierte Erstlinienchemotherapie um Trastuzumab ergänzt werden.	
Level of Evidence 1b	DeNovo (alt): [575, 692]	
	Konsens (92%) – 8 Enthaltungen wegen Interessenkonflikten	

12.13.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2019
Empfehlungsgrad B	Die Antikörper Cetuximab, Panitumumab und Bevacizumab sollten gegenwärtig außerhalb klinischer Studien nicht eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1a	DeNovo [693]	
	Starker Konsens (100%)	

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2018 [5].

Oesophago-gastric cancer – Assessment and management in adults.

Zielsetzung

This guideline focuses on the assessment and management of oesophago-gastric cancer in adults. This includes oesophageal cancer, gastric cancer, and cancer occurring at the oesophageal-gastric junction.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium, trifft zu
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt, trifft zu
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz, trifft teilweise zu
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt, trifft zu
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt, trifft zu
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- All searches were conducted in MEDLINE, Embase and The Cochrane Library. All searches were updated in May 2017. Any studies added to the databases after this date (even those published prior to this date) were not included unless specifically stated in the text.

LoE

Tabelle 3: Overall quality of outcome evidence in GRADE level

Level	Description
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low	Any estimate of effect is very uncertain.
----------	---

GoR

Recommendations were drafted on the basis of the group's interpretation of the available evidence, taking into account the balance of benefits, harms and costs between different courses of action. [...] When clinical and economic evidence was of poor quality, conflicting or absent, the group drafted recommendations based on their expert opinion.

[...] the word "offer" was used for strong recommendations and "consider" for weak recommendations.

Empfehlungen

First-line palliative chemotherapy for locally advanced or metastatic oesophago-gastric cancer

Review question: What is the optimal palliative first-line systemic chemotherapy for locally advanced and/or metastatic oesophago-gastric cancer?

35. Offer trastuzumab (in combination with cisplatin¹ and capecitabine or 5-fluorouracil) as a treatment option to people with HER2-positive metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastro-oesophageal junction [...].
36. Offer first-line palliative combination chemotherapy to people with advanced oesophago-gastric cancer who have a performance status 0 to 2 and no significant comorbidities. Possible drug combinations include:
 - doublet treatment: 5-fluorouracil or capecitabine² in combination with cisplatin¹ or oxaliplatin³
 - triplet treatment: 5-fluorouracil or capecitabine in combination with cisplatin or oxaliplatin plus epirubicin⁴.

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

¹Although this use is common in UK clinical practice, at the time of publication [...], cisplatin did not have a UK marketing authorisation for oesophageal or gastric cancer. The prescriber should follow relevant professional guidance, taking full responsibility for the decision. Informed consent should be obtained and documented. See the General Medical Council's Prescribing guidance: prescribing unlicensed medicines for further information.

²Although this use is common in UK clinical practice, at the time of publication [...], capecitabine did not have a UK marketing authorisation for oesophageal cancer. The prescriber should follow relevant professional guidance, taking full responsibility for the decision. Informed consent should be obtained and documented. See the General Medical Council's Prescribing guidance: prescribing unlicensed medicines for further information.

³Although this use is common in UK clinical practice, at the time of publication [...], oxaliplatin did not have a UK marketing authorisation for oesophageal or gastric cancer. The prescriber should follow relevant professional guidance, taking full responsibility for the decision. Informed consent should be obtained and documented. See the General Medical Council's Prescribing guidance: prescribing unlicensed medicines for further information.

⁴Although this use is common in UK clinical practice, at the time of publication [...], epirubicin did not have a UK marketing authorisation for oesophageal cancer. The prescriber should follow relevant professional guidance, taking full responsibility for the decision. Informed consent should be obtained and documented. See the General Medical Council's Prescribing guidance: prescribing unlicensed medicines for further information

9.2.6 Evidence statements

9.2.6.1 Comparison 1: Combination versus single-agent chemotherapy

9.2.6.1.1 Overall survival

Moderate quality evidence from 4 RCTs with 560 people with oesophago-gastric cancer indicate there is a clinically significant benefit to overall survival in groups treated with

combination chemotherapy versus single-agent 5-FU chemotherapy (HR 0.77, 95% CI: 0.65-0.91).

9.2.6.1.2 Treatment-related death

Very low quality evidence from 4 RCTs with 560 people with oesophago-gastric cancer indicate there is no clinically significant difference in treatment-related death in groups treated with combination chemotherapy versus single-agent 5-FU chemotherapy (OR 1.31, 95% CI: 0.38-4.55).

9.2.6.1.3 Treatment-related toxicity: Nausea and vomiting

Low quality evidence from 2 RCTs with 349 people with oesophago-gastric cancer indicate there is no clinically significant difference in nausea and vomiting in groups treated with combination chemotherapy versus single-agent 5-FU chemotherapy (RR 1.44, 95% CI: 0.69-3.02).

9.2.6.1.4 Treatment-related toxicity: Diarrhoea

Low quality evidence from 2 RCTs with 349 people with oesophago-gastric cancer indicate there is no clinically significant difference in diarrhoea in groups treated with combination chemotherapy versus single-agent 5-FU chemotherapy (RR 1.28, 95% CI: 0.07-21.75).

9.2.6.2 Comparison 2: 5-FU/cisplatin combinations with or without anthracycline

9.2.6.2.1 Overall survival

Moderate quality evidence from 2 RCTs with 167 people with oesophago-gastric cancer indicate there is no clinically significant difference in overall survival in groups treated with 5-FU/cisplatin/anthracycline versus 5-FU/cisplatin alone (HR 0.70, 95% CI: 0.43-1.15).

9.2.6.2.2 Progression-free survival

Moderate quality evidence from 1 RCT with 91 people with oesophago-gastric cancer indicate there is no clinically significant difference in progression-free survival in groups treated with 5-FU/cisplatin/anthracycline versus 5-FU/cisplatin alone (HR 0.95, 95% CI: 0.58-1.57).

9.2.6.3 Comparison 3: 5-FU/anthracycline combinations with or without cisplatin

9.2.6.3.1 Overall survival

Moderate quality evidence from 2 RCTs with 175 people with oesophago-gastric cancer indicate there is a clinically significant benefit to overall survival in groups treated with 5-FU/anthracycline/cisplatin versus 5-FU/anthracycline alone (HR 0.70, 95% CI: 0.54-0.89).

9.2.6.4 Comparison 4: Irinotecan versus non-irinotecan containing combinations

9.2.6.4.1 Overall survival

Low quality evidence from 4 RCTs with 615 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in survival in groups treated with irinotecan versus non-irinotecan containing combinations (HR 0.87, 95% CI: 0.73-1.05).

9.2.6.4.2 Progression-free survival

Low quality evidence from 3 RCTs with 526 people with oesophago-gastric cancer indicated there may be a clinically significant difference in progression-free survival in groups treated with irinotecan versus non-irinotecan containing combinations – but there is uncertainty around the estimate (HR 0.83, 95% CI: 0.68-1.01).

9.2.6.4.3 Treatment-related death

Moderate quality evidence from 3 RCTs with 526 people with oesophago-gastric cancer indicated a clinically significant harmful effect in terms of treatment-related death in groups treated with non-irinotecan combinations versus irinotecan combinations (HR 0.21, 95% CI: 0.05-0.98).

9.2.6.4.4 Treatment discontinuation due to toxicity

Moderate quality evidence from 3 RCTs with 535 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in treatment discontinuation due to toxicity in groups treated with non-irinotecan combinations versus irinotecan combinations (HR 0.65, 95% CI: 0.34- 1.24).

9.2.6.5 Comparison 5: Docetaxel versus non-docetaxel containing combinations

9.2.6.5.1 Overall survival

Moderate quality evidence from 4 RCTs with 1048 people with oesophago-gastric cancer indicated there may be a clinically significant difference in overall survival in groups treated with docetaxel combinations versus non-docetaxel containing combinations – but there is uncertainty around the estimate (HR 0.87, 95% CI: 0.76-1.01).

9.2.6.5.2 Treatment-related death

Very low quality evidence from 5 RCTs with 1067 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in treatment-related death in groups treated with docetaxel combinations versus non-docetaxel containing combinations (OR 0.75, 95% CI: 0.33-1.67).

9.2.6.5.3 Time to progression

Very low quality evidence from 3 RCTs with 603 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in time to progression in groups treated with docetaxel combinations versus non-docetaxel containing combinations (HR 0.85, 95% CI: 0.56, 1.29).

9.2.6.5.4 Treatment discontinuation due to toxicity

Low quality evidence from 5 RCTs with 924 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in time to progression in groups treated with docetaxel combinations versus non-docetaxel containing combinations (RR 0.85, 95% CI: 0.65, 1.10).

9.2.6.5.5 Treatment-related toxicity: Diarrhoea

Low quality evidence from 1 RCT with 243 people with oesophago-gastric cancer indicated a clinically significant harmful effect in diarrhoea in groups treated with docetaxel combinations versus non-docetaxel containing combinations (RR 31.25, 95% CI: 1.89, 516.54).

9.2.6.5.6 Treatment-related toxicity: nausea and vomiting

Very low quality evidence from 1 RCT with 243 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in nausea and vomiting in groups treated with docetaxel combinations versus non-docetaxel containing combinations (RR 0.65, 95% CI: 0.29, 1.44).

9.2.6.5.7 Quality of life

Low quality evidence from 1 RCT with 85 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in quality of life for all domains in groups treated with docetaxel combinations versus non-docetaxel containing combinations.

9.2.6.6 Comparison 6: Oral versus IV 5-FU combinations

9.2.6.6.1 Overall survival

Moderate quality evidence from 2 RCTs with 1318 people with oesophago-gastric cancer indicated there is a clinically significant beneficial effect in overall survival in groups treated with oral capecitabine combinations versus IV 5-FU combinations (HR 0.87, 95% CI: 0.77-0.99).

9.2.6.6.2 Progression-free survival

Moderate quality evidence from 2 RCTs with 1318 people with oesophago-gastric cancer indicated there may be a clinically significant difference in progression free survival in groups treated with oral capecitabine combinations versus IV 5-FU combinations – but there is uncertainty around the estimate (HR 0.89, 95% CI: 0.79-1.01).

9.2.6.6.3 Treatment-related death

Low quality evidence from 1 RCT with 311 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in treatment-related death in groups treated with oral capecitabine combinations versus IV 5-FU combinations (RR 0.5, 95% CI: 0.05-5.42).

9.2.6.6.4 Treatment discontinuation due to toxicity

Low quality evidence from 1 RCT with 311 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in treatment discontinuation due to toxicity in groups treated with oral capecitabine combinations versus IV 5-FU combinations (RR 0.99, 95% CI: 0.62-1.6).

9.2.6.6.5 Treatment-related toxicity: nausea and vomiting

Moderate quality evidence from 1 RCT with 1002 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in nausea and vomiting in groups treated with oral capecitabine combinations versus IV 5-FU combinations (RR 0.81, 95% CI: 0.56-1.16).

9.2.6.6.6 Treatment-related toxicity: diarrhoea

Moderate quality evidence from 1 RCT with 1002 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in diarrhoea in groups treated with oral capecitabine combinations versus IV 5-FU combinations (RR 1.31, 95% CI: 0.84-2.03).

9.2.6.7 Comparison 7: Cisplatin versus oxaliplatin combinations

9.2.6.7.1 Overall survival

Moderate quality evidence from 2 RCTs with 1222 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in overall survival in groups treated with oxaliplatin combinations compared with cisplatin combinations (HR 0.91, 95% CI: 0.80-1.04).

9.2.6.7.2 Progression-free survival

Low quality evidence from 2 RCTs with 1222 people with oesophago-gastric cancer indicated there is no clinically significant difference in progression-free survival in groups treated with oxaliplatin combinations compared with cisplatin combinations (HR 0.90, 95% CI: 0.79-1.02).

9.2.6.7.3 Treatment-related death

Very low quality evidence from 3 RCTs with 363 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in treatment-related death in groups treated with oxaliplatin combinations compared with cisplatin combinations (RR 0.42, 95% CI: 0.06-2.81).

9.2.6.7.4 Treatment discontinuation due to toxicity

Very low quality evidence from 1 RCT with 214 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in treatment discontinuation due to toxicity in groups treated with oxaliplatin combinations compared with cisplatin combinations (RR 0.99, 95% CI: 0.42-2.36).

9.2.6.7.5 Treatment-related toxicity: any severe

Very low quality evidence from 1 RCT with 77 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in any severe toxicity (grade 3 or 4) in groups treated with oxaliplatin combinations compared with cisplatin combinations (RR 1.01, 95% CI: 0.74-1.39).

9.2.6.7.6 Treatment-related toxicity: diarrhoea

High quality evidence from 1 RCT with 1002 people with oesophago-gastric cancer indicated a clinically significant harmful effect in diarrhoea in groups treated with oxaliplatin combinations compared with cisplatin combinations (RR 3.04, 95% CI: 1.83-5.04).

9.2.6.7.7 Treatment-related toxicity: nausea and vomiting

High quality evidence from 1 RCT with 1002 people with oesophago-gastric cancer indicated there may be a clinically significant harmful effect in nausea and vomiting in groups treated with oxaliplatin combinations compared with cisplatin combinations, but there is uncertainty around the estimate (RR 1.41, 95% CI: 0.99-2.03).

9.2.6.8 Comparison 8: 5-FU combinations versus non-5-FU combinations

9.2.6.8.1 Overall survival

Moderate quality evidence from 2 RCTs with 400 people with oesophago-gastric cancer indicated a clinically significant beneficial effect in overall survival in groups treated with 5-FU combinations compared to non-5-FU based combinations (HR 0.59, 95% CI 0.46-0.75).

Subgroups based on chemotherapy regimen:

Moderate quality evidence from 1 RCT with 254 people with oesophago-gastric cancer indicated a clinically significant beneficial effect in overall survival in groups treated with 5-FU docetaxel/platinum combinations compared to non-5-FU docetaxel/platinum based combinations (HR 0.61, 95% CI 0.45-0.84).

Low quality evidence from 1 RCT with 146 people with oesophago-gastric cancer indicated a clinically significant beneficial effect in overall survival in groups treated with 5-FU combinations compared to non-5-FU cisplatin based combinations (HR 0.56, 95% CI 0.39-0.81).

9.2.6.8.2 Two-year survival

Very low quality evidence from 1 RCT with 85 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in two year survival in groups treated with 5-FU combinations compared to non-5-FU irinotecan based combinations (HR 3.07, 95% CI 0.66-14.37).

9.2.6.8.3 Progression-free survival

Moderate quality evidence from 2 RCTs with 400 people with oesophago-gastric cancer indicated a clinically significant beneficial effect in progression free survival in groups treated with 5-FU combinations compared to non-5-FU based combinations (HR 0.37, 95% CI 0.28-0.48).

Subgroups based on chemotherapy regimen:

High quality evidence from 1 RCT with 254 people with oesophago-gastric cancer indicated a clinically significant beneficial effect in progression-free survival in groups treated with 5-FU docetaxel/platinum combinations compared to non-5-FU docetaxel/platinum based combinations (HR 0.34, 95% CI 0.25-0.48).

Moderate quality evidence from 1 RCT with 146 people with oesophago-gastric cancer indicated a clinically significant beneficial effect in progression-free survival in groups treated with 5-FU combinations compared to non-5-FU cisplatin based combinations (HR 0.41, 95% CI 0.26-0.64).

9.2.6.8.4 Treatment-related death

Very low quality evidence from 1 RCT with 146 people with oesophago-gastric cancer indicated there is no clinically significant difference in treatment-related death in groups treated with 5-FU combinations compared to non-5-FU based combinations (RR 0.34, 95% CI: 0.01-8.27).

9.2.6.8.5 Treatment discontinuation due to toxicity

Very low quality evidence from 2 RCTs with 231 people with oesophago-gastric cancer indicated there is no clinically significant difference in discontinuation due to toxicity in groups treated with 5-FU combinations compared to non-5-FU based combinations (RR 0.64, 95% CI: 0.31-1.34).

Subgroups based on chemotherapy regimen:

Very low quality evidence from 1 RCT with 85 people with oesophago-gastric cancer indicated there is no clinically significant difference in discontinuation due to toxicity in groups treated with 5-FU combinations compared to non-5-FU, irinotecan based combinations (RR 0.61, 95% CI: 0.25-1.54).

Very low quality evidence from 1 RCT with 146 people with oesophago-gastric cancer indicated there is no clinically significant difference in discontinuation due to toxicity in groups treated with 5-FU combinations compared to non-5-FU, cisplatin based combinations (RR 0.69, 95% CI: 0.20-2.33).

9.2.6.8.6 Treatment-related toxicity: diarrhoea

Moderate quality evidence from 1 RCT with 85 people with oesophago-gastric cancer indicated there is a clinically significant harmful effect in groups treated with non-5-FU combinations compared to 5-FU based combinations (RR 2.63, 95% CI: 1.23-5.64).

9.2.6.8.7 Treatment-related toxicity: nausea and vomiting

Low quality evidence from 1 RCT with 85 people with oesophago-gastric cancer indicated there is no clinically significant difference in groups treated with non-5-FU combinations compared to 5-FU based combinations (RR 7.17, 95% CI: 0.92- 55.76).

9.2.6.9 Comparison 9: Platinum combinations versus taxane combinations

9.2.6.9.1 Overall survival

Low quality evidence from 1 RCT with 94 people indicated there is no clinically significant difference in overall survival in groups treated with platinum combinations versus taxane combinations (HR 0.75, 95% CI: 0.47-1.20).

9.2.6.9.2 Treatment-related death

Very low quality evidence from 1 RCT with 94 people indicated no clinically significant difference in treatment-related death in groups treated with platinum combinations versus taxane combinations (RR 1.92, 95% CI: 0.18-20.42).

9.2.6.9.3 Treatment discontinuation due to toxicity

Very low quality evidence from 1 RCT with 94 people indicated no clinically significant difference in treatment discontinuation due to toxicity in groups treated with platinum combinations versus taxane combinations (RR 1.44, 95% CI: 0.43-4.77).

9.2.6.9.4 Treatment-related toxicity: any severe

Low quality evidence from 1 RCT with 94 people indicated no clinically significant difference in treatment-related toxicity in groups treated with platinum combinations versus taxane combinations (RR 1.17, 95% CI: 0.86-1.59).

9.2.6.10 Comparison 10: FOLFIRI versus epirubicin/cisplatin/capecitabine

9.2.6.10.1 Overall survival

High quality evidence from 1 RCT with 416 people indicated no clinically significant difference in overall survival in groups treated with FOLFIRI combinations versus epirubicin/cisplatin/capecitabine combinations (HR 1.01, 95% CI: 0.82-1.24).

9.2.6.10.2 Progression-free survival

High quality evidence from 1 RCT with 416 people indicated there is no clinically significant difference in progression-free survival in groups treated with FOLFIRI combinations versus epirubicin/cisplatin/capecitabine combinations (HR 0.99, 95% CI: 0.81-1.21).

9.2.6.10.3 Treatment-related death

Low quality evidence from 1 RCT with 416 people indicated no clinically significant difference in treatment-related death in groups treated with FOLFIRI combinations versus epirubicin/cisplatin/capecitabine combinations (HR 1.39, 95% CI: 0.45-4.30).

9.2.6.10.4 Treatment-related toxicity: any severe

High quality evidence from 1 RCT with 416 people indicated a clinically significant harmful effect in treatment-related toxicity in groups treated with epirubicin/cisplatin/capecitabine combinations versus FOLFIRI combinations (RR 1.69, 95% CI: 1.39-2.07).

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 9 of 12, September 2022) am 07.09.2022

#	Suchfrage
1	[mh "Esophageal Neoplasms"]
2	[mh "Stomach Neoplasms"]
3	[mh "Esophagogastric Junction"] AND [mh Adenocarcinoma]
4	((Esophag* OR oesophag* OR stomach OR gastric OR gastroesophag* OR gastrooesophag* OR gastr* NEXT esophag* OR gastr* NEXT oesophag*) AND (cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*)):ti
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Sep 2017 to present

Systematic Reviews in PubMed am 07.09.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	Esophageal Neoplasms/therapy [mh]
2	Stomach Neoplasms/therapy [mh]
3	(Esophagogastric Junction[mh] AND Adenocarcinoma [mh]) AND therapy[sh]
4	(Esophag*[ti] OR oesophag*[ti] OR stomach[ti] OR gastric[ti] OR gastroesophag*[ti] OR gastrooesophag*[ti]) AND (tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti] OR lesion*[ti] OR malignan*[ti])
5	(#4) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
6	#1 OR #2 OR #3 OR #5
7	(#6) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation

#	Suchfrage
	study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
8	(#7) AND ("2017/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in PubMed am 07.09.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	Esophageal Neoplasms[mh]
2	Stomach Neoplasms[mh]
3	(Esophagogastric Junction[mh] AND Adenocarcinoma [mh])
4	(Esophag*[ti] OR oesophag*[ti] OR stomach[ti] OR gastric[ti] OR gastroesophag*[ti] OR gastrooesophag*[ti]) AND (tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti] OR lesion*[ti] OR malignan*[ti])
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	(#7) AND ("2017/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

#	Suchfrage
8	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 09.09.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)

- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database



Referenzen

1. **Alberta Health Services.** Gastric cancer; version 6 [online]. Edmonton (CAN): Alberta Health Services (AHS); 2021. [Zugriff: 08.09.2022]. (Clinical Practice Guideline; Band GI-008). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi009-esophageal.pdf>.
2. **Guo X, Zhao F, Ma X, Shen G, Ren D, Zheng F, et al.** A comparison between triplet and doublet chemotherapy in improving the survival of patients with advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer 2019;19(1):1125.
3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus; S3-Leitlinie, Langversion 3.1 [online]. AWMF-Registernummer 021-023OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 08.09.2022]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Oesophaguskarzinom/Version_3/LL_%C3%96sophaguskarzinom_Langversion_3.1.pdf.
4. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Magenkarzinom: Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs; S3-Leitlinie, Langversion 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-009OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2019. [Zugriff: 08.09.2022]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Magenkarzinom/Version_2/LL_Magenkarzinom_Langversion_2.0.pdf.
5. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Oesophago-gastric cancer: assessment and management in adults [online]. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 08.09.2022]. (NICE guideline; Band NG83). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng83/resources/oesophagogastric-cancer-assessment-and-management-in-adults-pdf-1837693014469>.
6. **Wang G, Yang B, Fu Z, Wang X, Zhang Z.** Efficacy and safety of oxaliplatin-based regimen versus cisplatin-based regimen in the treatment of gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Clin Oncol 2019;24(6):614-623.

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>

[B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2022-B-326

Verfasser	
Name der Institution	Fachgesellschaften Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), vertreten durch die S3-Leitliniengruppe Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Namen aller beteiligten Sachverständigen	
Datum der Erstellung	10. Februar 2023

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

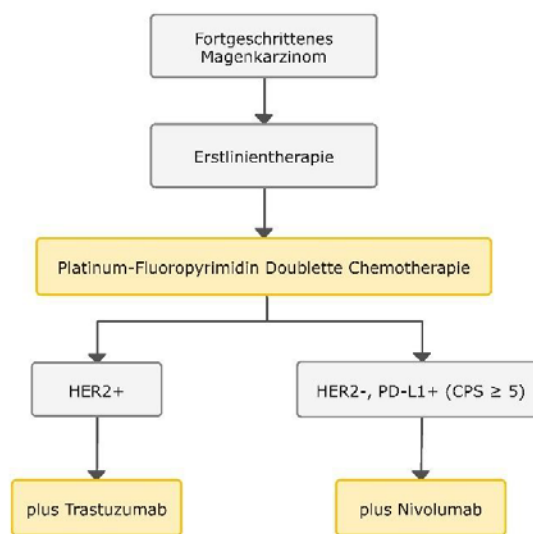
Indikation
Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
<p>Zusammenfassung Standard in der systemischen Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs ist die Chemotherapie-Doublette aus einem Fluoropyrimidin (5-Fluorouracil oder Capecitabin) und einem Platinanalogon (Cisplatin oder Oxaliplatin) und für PD-L1 positive Tumore in Kombination mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Nivolumab (Magen und gastroösophagealer Übergang) oder Pembrolizumab (gastroösophagealer Übergang).</p> <p>Fragestellung Der Therapiestandard hat sich seit unserer letzten Stellungnahme zur sehr ähnlichen Frage aus dem Jahr 2021 (2020-B-040) geändert.</p> <p>Die gutachterlichen Stellungnahmen 2022-B-324 und 2022-B-326 sind inhaltlich weitgehend identisch.</p> <p>Fragestellung Der Therapiestandard hat sich seit unserer letzten Stellungnahme zur sehr ähnlichen Frage aus dem Jahr 2021 (2020-B-040) geändert.</p> <p>Die gutachterlichen Stellungnahmen 2022-B-324 und 2022-B-326 sind inhaltlich identisch.</p> <p>Stand des Wissens</p>

Das Magenkarzinom gehört zu den häufigen malignen Erkrankungen. Wie in anderen Teilen der westlichen Welt nimmt die Inzidenz auch in Deutschland in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich ab [1]. Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Die Prognose der Pat. wird vor allem vom Stadium, aber auch von Histologie, Allgemeinzustand und Komorbidität bestimmt.

In frühen und lokal begrenzten Stadien ist der Therapieanspruch kurativ, im metastasierten Stadium besteht nach dem heutigen Stand des Wissens keine kurative Therapieoption [2, 3]. Vor Einleitung einer systemischen Therapie im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium ist der HER2 Status zu überprüfen, da dieser Auswirkungen auf die Therapiemöglichkeiten hat.

Graphisch sind die Therapieoptionen in Abbildung 1 dargestellt [3].

Abbildung 2: Algorithmus für die medikamentöse Therapie des fortgeschrittenen/metastasierten Magenkarzinoms



Eine palliativ intendierte Chemotherapie verlängert die Überlebenszeit von Pat. mit Magenkarzinom im Stadium IV im Vergleich zu ausschließlich supportiver Therapie und stabilisiert die Lebensqualität [4]. Bei der Indikationsstellung zur Chemotherapie sind der Allgemeinzustand des Pat., die Komorbidität, die Patientenpräferenzen sowie die Toxizität der geplanten Schemata zu berücksichtigen. Eine Resektion des Primärtumors bei metastasierter Situation ist nicht zu empfehlen [5]. Das Ansprechen auf die Chemotherapie wird mittels Bildgebung, in der Regel CT Thorax und Abdomen oder andere geeignete Schnittbildverfahren, in 6-12-wöchigen Intervallen überprüft.

Chemotherapie

Standard für die Erstlinienchemotherapie fortgeschrittener Magenkarzinome ist eine Platin-Fluoropyrimidin-Doublette. Oxaliplatin und Cisplatin sind vergleichbar wirksam, mit Vorteilen hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils für Oxaliplatin. Dies kann gerade bei älteren Pat. (>65 Jahre) zu tendenziell besserer Wirksamkeit beitragen [4, 5]. Fluoropyrimidine können als Infusion (5-FU) oder oral (Capecitabin oder S-1) verabreicht werden. Orale Fluoropyrimidine sind vergleichbar wirksam wie infundiertes 5-FU [6-9]. Capecitabin ist in Kombination mit einem Platinderivat zugelassen und wurde sowohl mit Cis- als auch mit Oxaliplatin bei Europäern geprüft. Infundiertes 5-FU sollte bei Dysphagie oder anderen Ernährungsproblemen gegenüber oralen Medikamenten bevorzugt werden. Bei älteren oder gebrechlichen Pat. unterstützen Ergebnisse der Phase III GO-2 Studie die von Beginn an Dosis-reduzierte Anwendung von Oxaliplatin-Fluoropyrimidin Chemotherapie, womit weniger Nebenwirkungen bei vergleichbarer Wirksamkeit erzielt werden konnte [10].

Die Hinzunahme von Docetaxel zu einer Platin-Fluoropyrimidin Kombination (dreiwöchentliches DCF-Schema) verbesserte die radiologische Ansprechraterate und verlängerte die Gesamtüberlebensdauer in

einer älteren Phase III Studie, führte aber gleichzeitig zu signifikant verstärkten Nebenwirkungen [11]. Die höhere Ansprechrate einer Triplette (37% versus 25% [11] übersetzt sich jedoch in neueren Studien bei effektiven Zweitlinien-Regimen nicht in ein verlängertes Überleben [12]. Bei erhöhter Toxizität und unsicheren Effekten auf das Gesamtüberleben lässt sich daher keine Standardempfehlung für eine Erstlinientherapie mit Docetaxel-Platin-Fluoropyrimidin aussprechen. Standard ist eine Platin-Fluoropyrimidin Doublette. In begründeten Einzelfällen, zum Beispiel bei starkem und vitalem Remissionsdruck der Erkrankung, kann ein Therapiestart mit einer Platin-Fluoropyrimidin-Docetaxel-Triplette indiziert sein.

Als eine Alternative zu Platin-basierter Therapie kann (jenseits von Zulassungsfragen) Irinotecan plus 5-FU/Folinsäure (FOLFIRI) gesehen werden, welches in randomisierten Studien als vergleichbar wirksam wie die Cisplatin-Fluoropyrimidin-basierte Kombinations-Therapie untersucht wurde [13, 14].

Ältere Pat. mit Magenkarzinom sind in Studien unterrepräsentiert. Einige Oxaliplatin-haltige Schema wurden jedoch spezifisch bei älteren Pat. in Phase-2-Studien untersucht und erwiesen sich als wirksam, insbesondere Capecitabin/Oxaliplatin [10 und modifiziertes FOLFOX [15, 16].

Immuntherapie

Die Phase III CheckMate 649 Studie untersuchte die Hinzunahme von Nivolumab zu Chemotherapie (Capecitabin–Oxaliplatin oder 5-FU/Leucovorin–Oxaliplatin) bei Pat. mit nicht vorbehandeltem Adenokarzinom des Ösophagus, des ösophago-gastralen Übergangs oder des Magens [17]. Die Studie umfasste Pat. unabhängig vom PD-L1-Status; die dualen primären Endpunkte OS und PFS. ~60% der Studienpopulation hatten Tumoren mit einem PD-L1 CPS ≥ 5 . Nivolumab plus Chemotherapie erbrachte eine signifikante Verbesserung gegenüber Chemotherapie allein im medianen Gesamtüberleben von 14,4 vs 11,1 Monate (HR 0.71; $P < 0,0001$) und im Progressions-freien Überleben (7,7 vs. 6,1 Monate) bei Pat. mit einem PD-L1 CPS ≥ 5 .

Auch in der asiatischen Phase II/III-Studie ATTRACTION-04 wurde mit Nivolumab und Erstlinien-CTX eine signifikante Verbesserung des Progressions-freien Überlebens gezeigt, bei allerdings nicht nachweisbarer Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu alleiniger Chemo-Erstlinientherapie. Der Grund für den fehlenden Überlebensvorteil (ungewöhnlich lange mediane Überlebenszeit von >17 Monate in beiden Armen!) ist

wahrscheinlich, dass viele Patienten Postprogressionstherapien einschließlich Immuntherapie jenseits der ersten Therapielinie erhielten [18].

Aktuelle Ergebnisse der weltweiten Phase III-RATIONALE 305-Studie bestätigen die Effektivität einer Immuntherapie mit Chemotherapie in der palliativen Erstlinie: Auch Tislelizumab mit Platin/5-FU zeigte in der PD-L1-positiven Population eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (medianes OS 17,2 (Tislelizumab + Chemo) vs. 12,6 Monate (Chemo allein) (HR 0,74, $p = 0,0056$) [19]

Für PD-L1 überexprimierende Adenokarzinome (CPS >10) des gastroösophagealen Übergangs ist auch Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- / Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zugelassen [20].

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der „Erstlinienbehandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, deren Tumore durch einen validierten Test auf CLDN 18.2 positiv getestet wurden“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, der Therapiestandard kann in Abhängigkeit von Komorbidität, Kontraindikationen gegen Elemente der Standardtherapie sowie dem Remissionsdruck modifiziert werden. Diese Optionen sind oben dargestellt.
Referenzen

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Magenkarzinom - Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs. Registernummer 032 - 009OL, August 2019. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-

- 009I_S3_Magenkarzinom_Diagnostik_Therapie_Adenokarzinome_oesophagogastraler_Uebergang_2019-12.pdf
3. Lordick F et al.: Magenkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status August 2022.
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html>
4. Al-Batran S-E, Hartmann JT, Probst S et al.: Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 26:1435–1442, 2008. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.9378
5. Cunningham D, Starling N, Rao S et al.: Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 358:36–46, 2008. DOI: 10.1056/NEJMoa073149
6. Okines AFC, Norman AR, McCloud P et al.: Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol* 20:1529–1534, 2009. DOI: 10.1093/annonc/mdp047
7. Cassidy J, Saltz L, Twelves C et al.: Efficacy of capecitabine versus 5-fluorouracil in colorectal and gastric cancers: a meta-analysis of individual data from 6171 patients. *Ann Oncol* 22:2604-2609, 2011. DOI: 10.1093/annonc/mdr031
8. Ajani JA, Abramov M, Bondarenko I, et al.: A phase III trial comparing oral S-1/cisplatin and intravenous 5-fluorouracil/cisplatin in patients with untreated diffuse gastric cancer. *Ann Oncol* 28:2142-2148, 2017. DOI: 10.1093/annonc/mdx275
9. Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al.: S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol* 9:215-221, 2008. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70035-4
10. Hall PS, Swinson D, Cairns DA, et al.: Efficacy of Reduced-Intensity Chemotherapy With Oxaliplatin and Capecitabine on Quality of Life and Cancer Control Among Older and Frail Patients With Advanced Gastroesophageal Cancer: The GO2 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 7:869-877, 2021. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.0848
11. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S et al.: Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 24:4991-4997, 2006. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.8429
12. Yamada Y, Boku N, Mizusawa J, et al.: Docetaxel plus cisplatin and S-1 versus cisplatin and S-1 in patients with advanced gastric cancer (JCOG1013): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 4:501-510, 2019. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30083-4
13. Dank M, Zaluski J, Barone C et al.: Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol* 19:1450–1457, 2008. DOI: 10.1093/annonc/mdn166
14. Guimbaud R, Louvet C, Ries P et al.: Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol* 32:3520–3526, 2014. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.1011
15. Trumper M, Ross PJ, Cunningham D et al.: Efficacy and tolerability of chemotherapy in elderly patients with advanced oesophago-gastric cancer: A pooled analysis of three clinical trials. *Eur J Cancer* 42: 827-834, 2006. DOI:10.1016/j.ejca.2005.08.044
16. Al-Batran SE, Pauligk C, Homann N et al: The feasibility of triple-drug chemotherapy combination in older adult patients with oesophagogastric cancer: a randomised trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (FLOT65+). *Eur J Cancer* 49: 835-842, 2013. DOI:10.1016/j.ejca.2012.09.025

17. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 398:27-40, 2021. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00797-2
18. Kang YK, Chen LT, Ryu MH et al.: Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 23:234-247, 2022. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00692-6
19. Moehler M, Kato K, Arkenau HT et al.: Rationale 305: Phase 3 study of tislelizumab plus chemotherapy vs placebo plus chemotherapy as first-line treatment (1L) of advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GC/GEJC). *Journal of Clinical Oncology* 41:4_suppl, 286-286, 2023. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.286
20. Sun JM, Shen L, Shah MA et al.: Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 398:759-771, 2021. DOI:10.1016/S0140-6736(21)01234-4