



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):

Nivolumab

Vom 19. Mai 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	26
4.	Verfahrensablauf.....	27
5.	Beschluss	29
6.	Anhang	47
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	47
B.	Bewertungsverfahren	53
7.	Bewertungsgrundlagen	53
8.	Bewertungsentscheidung.....	53
8.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	53
8.2	Nutzenbewertung	53
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	54
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	55
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	60
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	61
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	61
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	62
5.1	Stellungnahme: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	62

5.2	Stellungnahme: Astellas Pharma GmbH	164
5.3	Stellungnahme: MSD Sharp & Dohme GmbH.....	168
5.4	Stellungnahme: Novartis Pharma GmbH	174
5.5	Stellungnahme: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH.....	180
5.6	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	185
5.7	Stellungnahme: AIO, DGHO, DGVS	192
D.	Anlagen.....	217
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	217
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	231

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 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 Nivolumab (Opdivo) wurde am 5. Juli 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 19. Oktober 2021 hat Opdivo die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das 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) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 16. November 2021, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Nivolumab mit

dem neuen Anwendungsgebiet (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) eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2022 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 Nivolumab 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 sowie der vom IQWiG erstellten Addenda zur Nutzenbewertung 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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Nivolumab 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 Nivolumab (Opdivo) gemäß Fachinformation

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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.05.2022):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-negativen Adenokarzinom des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score (CPS) ≥ 5); Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit FOLFOX (5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin) oder XELOX (Capecitabin + Oxaliplatin):

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind neben Nivolumab die Wirkstoffe Tegafur / Gimeracil / Oteracil, Capecitabin, Cisplatin, 5-Fluorouracil, Folinsäure, Doxorubicin, Epirubicin, Mitomycin, Docetaxel und Pembrolizumab zugelassen.

Für Oxaliplatin besteht trotz umfangreicher klinischer Daten keine Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet, jedoch ist der Wirkstoff über andere Wirkstoffe (z.B. Capecitabin, 5-Fluorouracil) als Kombinationstherapie zugelassen.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht in Betracht.

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

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. 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.

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.

Gemäß aktuellen Leitlinien und schriftlicher Äußerung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften ist für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus mit negativem HER2-Status mit

einer Platin- und Fluoropyrimidin-haltigen Doublet- oder Triplet-Chemotherapie angezeigt. Bei der Auswahl der Therapieregime sind Allgemeinzustand, Alter, Begleiterkrankungen und Komorbidität zu berücksichtigen. Ist eine Docetaxel-basierte Dreifachkombination indiziert, sollten aufgrund der geringeren Toxizität modifizierte Schemata dem klassischen DCF-Regime vorgezogen werden.

In Leitlinien werden verschiedene Platin- und Fluoropyrimidin-basierte Kombinationschemotherapien genannt^{2,3,4,5}:

- S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) + Cisplatin
- 5-Fluorouracil (FU) + Cisplatin
- 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure [FLO und FOLFOX]
- Capecitabin + Cisplatin [XP]
- Capecitabin + Oxaliplatin
- infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Cisplatin [PLF]
- Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin [ECX]
- Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin [EOX]
- Epirubicin + Cisplatin + infusionales 5-Fluorouracil [ECF]
- Docetaxel + Cisplatin + infusionales 5-Fluorouracil [DCF]
- 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Epirubicin
- infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel (FLOT-Regime)

Auch laut Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren zur vorliegenden Nutzenbewertung sind das Adenokarzinom des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus als eine histologische Entität zu betrachten. Vor diesem Hintergrund wird auch in der Versorgungspraxis hinsichtlich des therapeutischen Vorgehens im Rahmen der systemischen Erstlinientherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium nicht zwischen den genannten Lokalisationen unterschieden.

Insgesamt stehen mit den benannten Behandlungsoptionen mehrere Therapieoptionen zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen HER2-negativen Adenokarzinom des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus zur Verfügung. Eine Zulassung zur Behandlung des Adenokarzinoms des Magens weisen jedoch nur die Wirkstoffe 5-Fluorouracil, Capecitabin, Docetaxel, Epirubicin, Folinsäure und Tegafur / Gimeracil / Oteracil auf. 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. Der Wirkstoff Docetaxel ist für die Behandlung von Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs zugelassen. Für die Behandlung des Adenokarzinoms des Ösophagus sind die Wirkstoffe 5-Fluorouracil, Cisplatin sowie Folinsäure zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.

Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden die in den Leitlinien genannten, obenstehend aufgelisteten Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet. Diese Wirkstoffkombinationen sind für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gleichermaßen geeignet. Der Zusatznutzen kann

² Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2019. Magenkarzinom - Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs; S3-Leitlinie. Langversion 2.0

³ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2021. Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus; S3-Leitlinie. Langversion 3.0

⁴ Alberta Health Services, 2020. Gastric cancer, Version 5.

⁵ National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2018. Oesophago-gastric cancer – Assessment and management in adults.

gegenüber einer der genannten Therapieoptionen im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.

Die Möglichkeit der nicht zulassungskonformen Anwendung von Wirkstoffen in einer klinischen Studie lässt jedoch keine Schlussfolgerungen über deren Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV zu. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten. Eine zulassungsüberschreitende Verordnung im Einzelfall nach den Kriterien der ständigen Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum nicht in der Arzneimittel-Richtlinie geregelten Off-Label-Use bleibt hiervon unberührt.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist zudem Pembrolizumab in der Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zugelassen. In der Nutzenbewertung konnte für die Patientengruppe der Erwachsenen mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-negativen Adenokarzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score (CPS) ≥ 10) im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe kein Zusatznutzen festgestellt werden. Bei Pembrolizumab in der Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten handelt es sich um eine noch recht neue Behandlungsoption, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist. Daher wird diese Behandlungsoption derzeit nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-negativen Adenokarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score (CPS) ≥ 5); Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit FOLFOX (5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin) oder XELOX (Capecitabin + Oxaliplatin):

– Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet:

- S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) + Cisplatin,
- 5-Fluorouracil + Cisplatin,
- 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure (FLO und FOLFOX),
- Capecitabin + Cisplatin [XP],
- Capecitabin + Oxaliplatin,
- infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Cisplatin [PLF],
- Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin [ECX],
- Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin [EOX],
- Epirubicin + Cisplatin + infusionales 5-Fluorouracil [ECF],
- Docetaxel + Cisplatin + infusionales 5-Fluorouracil [DCF],
- 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Epirubicin,

- infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel (FLOT-Regime).

b) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score (CPS) \geq 5); Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit FOLFOX (5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin) oder XELOX (Capecitabin + Oxaliplatin):

- Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil +/- Folinsäure
oder
- Cisplatin in Kombination mit Capecitabin
oder
- Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil +/- Folinsäure
oder
- Oxaliplatin in Kombination mit Capecitabin
oder
- 5-Fluorouracil +/- Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel (nur für Patienten in gutem Allgemeinzustand ohne relevante Komorbiditäten)

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde von den wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und klinischen Experten dargelegt, dass eine Subgruppenbildung in der vorliegenden Indikation nicht sinnvoll sei, da es sich bei Adenokarzinomen des Magens, des gastroösophagealen Übergangs und des Ösophagus um eine histologische Entität handle und die Prognose unabhängig von der Tumorlokalisationen für die betroffenen Patientinnen und Patienten vergleichbar sei. In der Versorgungspraxis werde bei der systemischen Behandlung nicht zwischen den Lokalisationen unterschieden.

Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und Experten im vorliegenden Verfahren werden die Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinomen des Magens, des gastroösophagealen Übergangs und des Ösophagus zu einer Patientenpopulation zusammengefasst.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit FOLFOX oder XELOX wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der noch laufenden, offenen, randomisierten, kontrollierten Studie CheckMate 649 vorgelegt, in der Nivolumab in Kombination mit FOLFOX (5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin) oder XELOX (Capecitabin + Oxaliplatin), mit FOLFOX oder XELOX verglichen wird.

In die Studie eingeschlossen wurden Erwachsene mit inoperablen, (lokal) fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des distalen Ösophagus die noch keine systemische Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben. Die Patientinnen und Patienten mussten zum Studieneintritt in einem guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1, sein. Patientinnen und Patienten, bei denen ein positiver HER2-Status ihres Tumors bekannt war, waren von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. In die Studie eingeschlossen war auch ein Anteil an Patientinnen und Patienten, bei denen der HER2-Status ihres Tumors bei Aufnahme in die Studie unbekannt bzw. nicht berichtet war.

Insgesamt wurden in die beiden relevanten Studienarme 1581 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Die relevante Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinomen des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus mit PD-L1-Expression CPS ≥ 5 umfasst insgesamt 955 Patientinnen und Patienten, wovon 473 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (Nivolumab in Kombination mit FOLFOX oder XELOX) und 482 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (FOLFOX oder XELOX) behandelt wurden.

Die Behandlung mit Nivolumab im Interventionsarm erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation. Für die Behandlung mit den Chemotherapieregimen FOLFOX und XELOX werden in den entsprechenden Fachinformationen keine Angaben zur Dosierung für diese Therapieregime gemacht. Die in der Studie CheckMate 649 angewandten Chemotherapieregime mit den in der Studie eingesetzten Dosierungen werden jedoch gemäß aktuellen Leitlinien des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) empfohlen.

Die Entscheidung über die Wahl des Chemotherapieregimes (FOLFOX oder XELOX) wurde von den Prüferärztinnen und Prüferärzten vor der Randomisierung festgelegt.

Die Behandlung der Studienpopulation erfolgte bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität, dem Abbruch der Behandlung oder bis zu einer maximalen Behandlungsdauer von 24 Monaten. Die maximale Behandlungsdauer gilt für Nivolumab, das auch nach Krankheitsprogression bis zum Verlust des klinischen Nutzens weitergegeben werden konnte, sofern die Patientin oder der Patient die Behandlung vertrug. Ein Wechsel auf die Behandlung des jeweils anderen Studienarms war nicht vorgesehen.

Die derzeit noch laufende Studie wird an 175 Studienzentren in 29 Ländern in Asien, Australien, Europa, Nordamerika und Südamerika durchgeführt. Primäre Endpunkte der Studie waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben (PFS). Sekundäre Endpunkte waren Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung waren 3 Datenschnitte der noch laufenden Studie CheckMate 649 verfügbar:

- 1. Datenschnitt vom 27.05.2020 mit Database Lock (DBL) am 10.07.2020 (a priori geplant)

- 2. Datenschnitt vom 04.01.2021 mit DBL am 16.02.2021 (angefordert von der European Medicines Agency (EMA))
- 3. Datenschnitt vom 27.05.2021 mit DBL am 08.07.2021 (a priori geplant).

Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier zum aktuellen 3. Datenschnitt Auswertungen für den Endpunkt Gesamtüberleben, jedoch keine Auswertungen zu den übrigen Endpunkten der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, vorgelegt. Für diese Endpunkte legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zum 1 Jahr früheren 1. Datenschnitt vor. Sein Vorgehen begründet der pharmazeutische Unternehmer im Dossier damit, dass der 1. Datenschnitt für diese Endpunkte der relevante Datenschnitt sei, da die Behandlung zum 1. Datenschnitt für 91 % der Patienten bereits beendet war und unter Berücksichtigung der Erhebung und Auswertung dieser Endpunkte zu einem späteren Zeitpunkt kein wesentlicher Informationsgewinn zu erwarten sei.

Vom IQWiG wurde in der Dossierbewertung festgestellt, dass vor diesem Hintergrund die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse als inhaltlich unvollständig zu bewerten sind. Aus den im Dossier vorliegenden Angaben geht hervor, dass zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts je nach Behandlungsarm noch 17 bis 31 % der Patientinnen und Patienten unter Beobachtung waren, sodass für die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen zum 3. Datenschnitt noch Daten in relevantem Umfang hinzukommen.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zum 3. Datenschnitt für die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen nachgereicht.

Für die vorliegende Bewertung werden die Ergebnisse des 3. Datenschnitts unter Einbeziehung der vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Auswertungen herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben ist in der Studie CheckMate 649 als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache, definiert.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich für die relevante Teilpopulation (PD-L1-positiv-Population) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit FOLFOX oder XELOX, dessen Ausmaß als eine deutliche Verbesserung hinsichtlich der Verlängerung der Überlebenszeit bewertet wird.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS ist in der Studie CheckMate 649 operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression nach RECIST-Kriterien Version 1.1 oder Tod jeglicher Ursache.

Unter Nivolumab in Kombination mit FOLFOX oder XELOX war das PFS für die relevante Teilpopulation (PD-L1-positiv-Population) im Vergleich zu FOLFOX oder XELOX statistisch signifikant verlängert.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach RECIST-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

Symptomatik

Daten zur Krankheitssymptomatik wurden in der Studie CheckMate 649 nicht erhoben.

Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)

Der allgemeine Gesundheitszustand wird in der Studie CheckMate 649 mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Die Erhebung sollte in der Studie bis zum Tod erfolgen.

Der pharmazeutische Unternehmer legte für diesen Endpunkt Responderanalysen der Zeit bis zur vom ihm sogenannten „dauerhaften Verschlechterung“ vor. Diese war dabei definiert als eine Abnahme des entsprechenden Scores um mindestens das Responsekriterium ohne nachfolgende Verbesserung oberhalb des Responsekriteriums (unter anderem 15 % der Skalenspannweite) in einer der folgenden Erhebungen. Zudem legte der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen von Sensitivitätsanalysen stetige Analysen zur Veränderung seit Studienbeginn vor.

Da aus den Angaben zu den Rückläufen sichtbar wird, dass die entsprechenden Anteile nach Behandlungsende mit der Studienmedikation in beiden Armen jedoch deutlich geringer werden und die Angaben zu den Rückläufen lediglich getrennt für den Zeitraum unter Behandlung und den Zeitraum nach Behandlung vorliegen, kann nicht abschließend beurteilt werden, inwieweit die vorgelegten Responderanalysen der „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ adäquat sind. Vor diesem Hintergrund werden die Analysen zur „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Da im Rahmen der stetigen Analysen zur Veränderung seit Studienbeginn Erhebungen, die nach Behandlungsende erfolgten, nicht berücksichtigt wurden, werden diese Analysen ebenfalls nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie CheckMate 649 mittels des FACT-Ga (Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric) erhoben. Dieser umfasst den FACT-G (FACT-General) und die Magenkarzinom-spezifische Subskala GaCS (FACT-Gastric Cancer Subscale).

Die geplante Nachbeobachtungsdauer für den FACT-Ga lag bei 114 ± 14 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmediation. Gemäß Dossierbewertung des IQWiG blieb auf Basis des Dossiers zur Nutzenbewertung und der Studienunterlagen unklar, ob der allgemeine Teil

FACT-G nur während der Behandlung oder auch bis 114 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben wurde. Laut im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Nutzenbewertung bereitgestellten Informationen des pharmazeutischen Unternehmers wurde der FACT-G nur während der Behandlung erhoben.

Im Dossier zur Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen zur Zeit bis zur von ihm sogenannten „dauerhaften Verschlechterung“ vor. In der Dossierbewertung des IQWiG wurde darauf hingewiesen, dass Auswertungen der Zeit bis zur erstmaligen oder bis zur einmal bestätigten Verschlechterung notwendig wären, da ohne weitere Informationen die Auswertungen zur Zeit bis zur „dauerhaften Verschlechterung“ nicht interpretierbar seien.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Responderanalysen der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung vorgelegt. Diese werden für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Es zeigte sich hinsichtlich des Endpunkts FACT-Ga (Gesamtscore) für die relevante Teilpopulation (PD-L1-positiv-Population) ein statistisch signifikanter Vorteil von Nivolumab in Kombination mit FOLFOX oder XELOX. Für die Subskalen PWB, SWB, EWB sowie FWB zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Subskala GaCS lagen keine Auswertungen über den Zeitraum vor, über den der Gesamtscore berechnet wurde.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE)

In der Studie CheckMate 649 traten in beiden Behandlungsgruppen bei nahezu allen Patientinnen UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte SUE und schwere UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für die relevante Teilpopulation.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich für die relevante Teilpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nivolumab in Kombination mit FOLFOX oder XELOX im Vergleich zu FOLFOX oder XELOX.

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Für die spezifischen UE Immunvermittelte SUE, Immunvermittelte schwere UE, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE), Erkrankungen des Immunsystems (SOC, UE), Amylase erhöht (PT, schwere UE) sowie Periphere Neuropathie (PT, schwere UE) lag für die relevante Teilpopulation jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nivolumab in Kombination mit FOLFOX oder XELOX vor.

Zusammenfassend lässt sich wegen des negativen Effektes bei den Therapieabbrüchen aufgrund von UE ein Nachteil der Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit FOLFOX oder XELOX feststellen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse lagen im Detail Nachteile von Nivolumab in Kombination mit FOLFOX oder XELOX vor.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit FOLFOX oder XELOX liegen Daten zur relevanten Teilpopulation aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie CheckMate 649 zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit FOLFOX oder XELOX. Das Ausmaß des Effektes wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

Daten zur Krankheitssymptomatik wurden in der Studie CheckMate 649 nicht erhoben.

Zum Gesundheitszustand liegen aus der Studie CheckMate 649 keine verwertbaren Daten vor.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels FACT-Ga) zeigt sich ein Vorteil von Nivolumab in Kombination mit FOLFOX oder XELOX.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende UE und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Beim Endpunkt Abbruch wegen UE liegt ein Nachteil von Nivolumab in Kombination mit FOLFOX oder XELOX vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE negative Effekte von Nivolumab in Kombination mit FOLFOX oder XELOX im Vergleich zu FOLFOX oder XELOX.

In der Gesamtschau zeigt sich eine deutliche Verbesserung im Gesamtüberleben. Zudem zeigen sich Vorteile bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Demgegenüber stehen Nachteile beim Endpunkt Abbruch wegen UE, sowie im Detail auch bei den spezifischen UE. Im Ergebnis wird für Nivolumab in Kombination mit FOLFOX oder XELOX im Vergleich zu FOLFOX oder XELOX ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Bei der zugrundeliegenden Studie CheckMate 649 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Studie.

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie als niedrig eingestuft.

Die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist jedoch insgesamt endpunktübergreifend reduziert, da ein Anteil der Patientinnen und Patienten bei Studieneinschluss einen unbekanntem bzw. nicht berichteten HER2-Status aufwies, woraus sich Unsicherheiten hinsichtlich des Anteils der Patientinnen und Patienten mit HER2-negativen Adenokarzinomen ergeben.

Das Verzerrungspotential wird für das Gesamtüberleben als niedrig bewertet.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wird als hoch eingestuft, zum einen da ein hoher Anteil an Patientinnen und Patienten in der Auswertung unberücksichtigt blieb und zum anderen aufgrund der fehlenden Verblindung der Studie. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE wird ebenso aufgrund des offenen Studiendesigns ein erhöhtes Verzerrungspotential abgeleitet.

Insgesamt führen die Limitationen dazu, dass die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen als „Anhaltspunkt“ eingestuft wird.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Nivolumab:

„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.“

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die Ergebnisse der Studie CheckMate 649 vor, einer offenen, randomisierten, kontrollierten Studie in der Nivolumab in Kombination mit FOLFOX (5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin) oder XELOX (Capecitabin + Oxaliplatin) gegen FOLFOX oder XELOX verglichen wird. Die Vergleichstherapie in der Studie entspricht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Nivolumab, dessen Ausmaß als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

In der Endpunktkategorie Morbidität liegen keine für die Nutzenbewertung geeignete Daten vor.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels FACT-Ga) zeigt sich ein signifikanter Vorteil.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich Nachteile bei dem Endpunkt Abbruch wegen UE, sowie im Detail auch bei den spezifischen UE.

Relevante Unsicherheiten ergeben sich bezüglich des Anteils der Patientinnen und Patienten mit HER2-negativen Adenokarzinomen, da ein Anteil der Patientinnen und Patienten bei Studieneinschluss einen unbekanntem bzw. nicht berichteten HER2-Status aufwies. Zudem liegt ein hohes Verzerrungspotential für die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor, weshalb die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen insgesamt als „Anhaltspunkt“ eingestuft wird.

Im Ergebnis stellt der G-BA für Nivolumab einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.

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).

Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Addendum zur Nutzenbewertung des IQWiG zugrunde. Es ist zu berücksichtigen, dass hierbei von einer Unterschätzung auszugehen ist. Die resultiert zum einen aus einer zu starken Einschränkung der Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten, die auf Grundlage der Verteilung von Patientinnen und Patienten auf verschiedene Therapieoptionen eine palliative Erstlinientherapie erhalten. Zum anderen blieben Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, die bereits eine Therapie in einem früheren Stadium erhalten haben und einen Progress erleiden können.

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 Opdivo (Wirkstoff: Nivolumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. März 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nivolumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Karzinomen des Magens, gastroösophagealen Übergangs oder Ösophagus erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie 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 Zulassungsbehörde hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers für Angehörige von Gesundheitsberufen sowie Patientinnen und Patienten eine Patientenkarte zur Verfügung zu stellen. Die Patientenkarte enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Nivolumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen. Die verordnenden Ärztinnen und Ärzte müssen die Risiken einer Therapie mit Nivolumab mit den Patientinnen und Patienten besprechen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2022).

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/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet. Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Nivolumab in Kombination mit 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX 4)</i>				
Nivolumab	1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
5-Fluorouracil	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
Oxaliplatin	1 x an Tag 1 eines 14-Tage Zyklus	26,1	1	26,1
<i>Nivolumab in Kombination mit 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (mod. FOLFOX 6)</i>				
Nivolumab	1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
5-Fluorouracil	1 x an Tag 1 eines 14-Tage Zyklus	26,1	1	26,1

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
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 + Oxaliplatin (XELOX)</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
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ⁶ :				
<i>Cisplatin + 5-Fluorouracil</i>				
Cisplatin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
5-Fluorouracil	1 x an Tag 1 - 5 eines 21-Tage Zyklus	17,4	5	87
<i>Cisplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure</i>				
Cisplatin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
5-Fluorouracil	1 x an Tag 1 – 5 eines 21-Tage Zyklus	17,4	5	87
Folinsäure	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4

<i>Cisplatin + Capecitabin (XP)</i>				
Cisplatin	1 x alle 21-Tage	17,4	1	17,4

⁶ Es werden die Kosten für die Wirkstoffe dargestellt, die für jeweils mindestens eine der vorliegenden Lokalisationen zugelassen sind. Die folgenden der dargestellten Arzneistoffkombinationen sind nur für die Behandlung von Magenkarzinomen zugelassen: Cisplatin + Capecitabin (XP), Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure (FOLFOX-4 und mod. FOLFOX-6), Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure (FLO), Oxaliplatin + Capecitabin (XELOX), Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil (DCF), Docetaxel + Oxaliplatin + infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure (FLOT), Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin (ECX), Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin (EOX), Epirubicin + Cisplatin + 5-Fluorouracil (ECF), Epirubicin + Oxaliplatin + 5-Fluorouracil und S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) + Cisplatin.

Capecitabin	2 x an Tag 1 - 14 eines 21-Tage Zyklus	17,4	14	243,6
<i>Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure (FOLFOX-4)</i>				
Oxaliplatin	1 x an Tag 1 eines 14-Tage Zyklus	26,1	1	26,1
5-Fluorouracil	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
<i>Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure (mod. FOLFOX-6)</i>				
Oxaliplatin	1 x an Tag 1 eines 14-Tage Zyklus	26,1	1	26,1
5-Fluorouracil	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
<i>Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure (FLO)</i>				
Oxaliplatin	1 x an Tag 1 eines 14-Tage Zyklus	26,1	1	26,1
5-Fluorouracil	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
<i>Oxaliplatin + Capecitabin (XELOX)</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>Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil (DCF)</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-Fluorouracil	1 x an Tag 1 - 5 eines 21-Tage Zyklus	17,4	5	87
<i>Docetaxel + Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure (FLOT)</i>				
Docetaxel	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
5-Fluorouracil	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
<i>Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin (ECX)</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 ⁷
<i>Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin (EOX)</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
Capecitabin	2 x täglich pro 21-Tage Zyklus	17,4	21	365 ⁷

<i>Epirubicin + Cisplatin + 5-Fluorouracil (ECF)</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-Fluorouracil	1 x täglich pro 21-Tage Zyklus	17,4	21	365 ⁷

⁷ Da auf das Jahr gesehen eine maximale Behandlungsdauer von 365 Tagen angenommen wird, wird die rechnerische Zahl von 365,4 Tagen abgerundet.

<i>Epirubicin + Oxaliplatin + 5-Fluorouracil</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-Fluorouracil	1 x täglich pro 21-Tage Zyklus	17,4	21	365 ⁷
<i>S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) + Cisplatin</i>				
S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil)	2 x an Tag 1 - 21 eines 28-Tage-Zyklus	13	21	273,0
Cisplatin	1 x pro 28-Tage-Zyklus für 6 Zyklen	6	1	6,0

Verbrauch:

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.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).⁸

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>Nivolumab in Kombination mit 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX-4)</i>					
Nivolumab	240 mg	240 mg	2 x 120 mg	26,1	52,2 x 120 mg
5-Fluorouracil	400 mg/ m ² = 760 mg	760 mg	1 x 1 000 mg	52,2	52,2 x 1 000 mg
	600 mg/ m ² = 1 140 mg	1 140 mg	1 x 2 500 mg		52,2 x 2 500 mg

⁸ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Folinsäure	200 mg/ m ² = 380 mg	380 mg	1 x 400 mg	52,2	52,2 x 400 mg
Oxaliplatin	85 mg/ m ² = 161,5 mg	161,5 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
<i>Nivolumab in Kombination mit 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (mod. FOLFOX-6)</i>					
Nivolumab	240 mg	240 mg	2 x 120 mg	26,1	52,2 x 120 mg
5-Fluorouracil	400 mg/ m ² = 760 mg	760 mg	1 x 1 000 mg	26,1	26,1 x 1 000 mg
	2 400 mg/ m ² = 4 560 mg	4 560 mg	1 x 5000 mg		26,1 x 5000 mg
Folinsäure	400 mg/ m ² = 760 mg	760 mg	1 x 800 mg	26,1	26,1 x 800 mg
Oxaliplatin	85 mg/ m ² = 161,5 mg	161,5 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
<i>Nivolumab in Kombination mit Capecitabin + Oxaliplatin (XELOX)</i>					
Nivolumab	360 mg	360 mg	3 x 120 mg	17,4	52,2 x 120 mg
Capecitabin	1 000 mg/ m ² = 1 800 mg	3 600 mg	6 x 500 mg + 4 x 150 mg	243,6	1 461,6 x 500 mg + 974,4 x 150 mg
Oxaliplatin	130 mg/ m ² = 247 mg	247 mg	1 x 200 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 200 mg + 17,4 x 50 mg

Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ⁹ :					
<i>Cisplatin + 5-Fluorouracil</i>					
5-Fluorouracil	800 mg/m ² = 1 520 mg	1 520 mg	1 x 2 500 mg	87	87 x 2 500 mg
Cisplatin	80 mg/m ² = 152 mg	152 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

⁹ Es werden die Kosten für die Wirkstoffe dargestellt, die für jeweils mindestens eine der vorliegenden Lokalisationen zugelassen sind. Die folgenden der dargestellten Arzneistoffkombinationen sind nur für die Behandlung von Magenkarzinomen zugelassen: Cisplatin + Capecitabin (XP), Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure (FOLFOX-4 und mod. FOLFOX-6), Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure (FLO), Oxaliplatin + Capecitabin (XELOX), Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil (DCF), Docetaxel + Oxaliplatin + infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure (FLOT), Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin (ECX), Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin (EOX), Epirubicin + Cisplatin + 5-Fluorouracil (ECF), Epirubicin + Oxaliplatin + 5-Fluorouracil und S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) + Cisplatin.

<i>Cisplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure</i>					
Cisplatin	80 mg/m ² = 152 mg	152 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-Fluorouracil	800 mg/m ² = 1 520 mg	1 520 mg	1 x 2 500 mg	87	87 x 2 500 mg
Folinsäure	400 mg/ m ² = 760 mg	760 mg	1 x 800 mg	17,4	17,4 x 800 mg
<i>Cisplatin + Capecitabin (XP)</i>					
Cisplatin	80 mg/m ² = 152 mg	152 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	1 000 mg/m ² = 1 800 mg	3 600 mg	6 x 500 mg + 4 x 150 mg	243,6	1 461,6 x 500 mg + 974,4 x 150 mg
<i>Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure (FOLFOX-4)</i>					
Oxaliplatin	85 mg/ m ² = 161,5 mg	161,5 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
5-Fluorouracil	400 mg/ m ² = 760 mg	760 mg	1 x 1 000 mg	52,2	52,2 x 1 000 mg
	600 mg/ m ² = 1 140 mg	1 140 mg	1 x 2 500 mg		52,2 x 2 500 mg
Folinsäure	200 mg/ m ² = 380 mg	380 mg	1 x 400 mg	52,2	52,2 x 400 mg
<i>Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure (mod. FOLFOX 6)</i>					
Oxaliplatin	85 mg/ m ² = 161,5 mg	161,5 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
5-Fluorouracil	400 mg/ m ² = 760 mg	760 mg	1 x 1 000 mg	26,1	26,1 x 1 000 mg
	2 400 mg/ m ² = 4 560 mg	4 560mg	1 x 5000 mg		26,1 x 5000 mg
Folinsäure	400 mg/ m ² = 760 mg	760 mg	1 x 800 mg	26,1	26,1 x 800 mg
<i>Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure (FLO)</i>					
Oxaliplatin	85 mg/ m ² = 161,5 mg	161,5 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
5-Fluorouracil	2 600 mg/ m ² = 4940 mg	4940 mg	1 x 5000 mg	26,1	26,1 x 5000 mg
Folinsäure	200 mg/ m ² = 380 mg	380 mg	1 x 400 mg	26,1	26,1 x 400 mg

<i>Oxaliplatin + Capecitabin (XELOX)</i>					
Oxaliplatin	130 mg/ m ² = 247 mg	247 mg	1 x 200 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 200 mg + 17,4 x 50 mg
Capecitabin	1 000 mg/ m ² = 1 800 mg	3 600 mg	6 x 500 mg + 4 x 150 mg	243,6	1 461,6 x 500 mg + 974,4 x 150 mg
<i>Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil (DCF)</i>					
Docetaxel	75 mg/ m ² = 142,5 mg	142,5 mg	2 x 80 mg	17,4	34,8 x 80 mg
Cisplatin	75 mg/ m ² = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg
5-Fluorouracil	750 mg/m ² = 1425 mg	1425 mg	1 x 2500 mg	87	87 x 2500 mg
<i>Docetaxel + Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure (FLOT)</i>					
Docetaxel	50 mg/ m ² = 95 mg	95 mg	1 x 80 mg + 1 x 20 mg	26,1	26,1 x 80 mg + 26,1 x 20 mg
Oxaliplatin	85 mg/ m ² = 161,5 mg	161,5 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
5-Fluorouracil	2 600 mg/ m ² = 4 940 mg	4 940 mg	1 x 5000 mg	26,1	26,1 x 5000 mg
Folinsäure	200 mg/ m ² = 380 mg	380 mg	1 x 400 mg	26,1	26,1 x 400 mg
<i>Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin (ECX)</i>					
Epirubicin	50 mg/ m ² = 95 mg	95 mg	1 x 100 mg	17,4	17,4 x 100 mg
Cisplatin	60 mg/ m ² = 114 mg	114 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 = 1187,5 mg	2375 mg	4 x 500 mg + 4 x 150 mg	365	1460 x 500 mg + 1460 x 150 mg
<i>Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin (EOX)</i>					
Epirubicin	50 mg/ m ² = 95 mg	95 mg	1 x 100 mg	17,4	17,4 x 100 mg
Oxaliplatin	130 mg/ m ² = 247 mg	247 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 = 1187,5 mg	2375 mg	4 x 500 mg + 4 x 150 mg	365	1460 x 500 mg +

					1460 x 150 mg
<i>Epirubicin + Cisplatin + 5-Fluorouracil (ECF)</i>					
Epirubicin	50 mg/ m ² = 95 mg	95 mg	1 x 100 mg	17,4	17,4 x 100 mg
Cisplatin	60 mg/ m ² = 114 mg	114 mg	1 x 100 mg + 2 x 10 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 34,8 x 10 mg
5-Fluorouracil	200 mg/m ² = 380 mg	380 mg	1 x 500 mg	365	365 x 500 mg
<i>Epirubicin + Oxaliplatin + 5-Fluorouracil</i>					
Epirubicin	50 mg/ m ² = 95 mg	95 mg	1 x 100 mg	17,4	17,4 x 100 mg
Oxaliplatin	130 mg/ m ² = 247 mg	200 mg	1 x 200 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 200 mg + 17,4 x 50 mg
5-Fluorouracil	200 mg/m ² = 380 mg	380 mg	1 x 500 mg	365	365 x 500 mg

<i>S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) + Cisplatin</i>					
S-1 (Tegafur/Gimeracil /Oteracil)	25 mg/ m ² = 47,5 mg	47,5 mg	2 x 20 mg + 1 x 15 mg	273	546 x 20 mg + 273 x 15 mg
Cisplatin	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	6	6 x 100 mg + 6 x 50 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a 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.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab 120 mg	1 IFK	1 546,93 €	1,77 €	85,05 €	1 460,11 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Capecitabin 150 mg ¹⁰	120 FTA	54,11 €	1,77 €	3,39 €	48,95 €
Capecitabin 500 mg ¹⁰	120 FTA	151,81 €	1,77 €	11,11 €	138,93 €
5-Fluorouracil 1 000 mg ¹⁰	1 ILO	16,64 €	1,77 €	0,42 €	14,45 €
5-Fluorouracil 2 500 mg ¹⁰	1 ILO	23,56 €	1,77 €	0,97 €	20,82 €
5-Fluorouracil 5 000 mg ¹⁰	1 ILO	33,99 €	1,77 €	1,80 €	30,42 €
Folinsäure 400 mg ¹⁰	1 ILO	165,46 €	1,77 €	12,19 €	151,50 €
Folinsäure 800 mg ¹⁰	1 ILO	304,62 €	1,77 €	23,20 €	279,65 €
Oxaliplatin 200 mg ¹¹	1 IFK	399,29 €	1,77 €	18,41 €	379,11 €
Oxaliplatin 50 mg ¹²	1 IFK	164,89 €	1,77 €	7,29 €	155,83 €
Oxaliplatin 200 mg ¹²	1 IFK	628,26 €	1,77 €	29,28 €	597,21 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Capecitabin 150 mg ¹⁰	120 FTA	54,11 €	1,77 €	3,39 €	48,95 €
Capecitabin 500 mg ¹⁰	120 FTA	151,81 €	1,77 €	11,11 €	138,93 €
Cisplatin 10 mg ¹³	1 IFK	18,56 €	1,77 €	0,35 €	16,44 €
Cisplatin 50 mg ¹³	1 IFK	47,70 €	1,77 €	4,61 €	41,32 €
Cisplatin 100 mg ¹³	1 IFK	84,10 €	1,77 €	9,22 €	73,11 €
Cisplatin 10 mg ¹⁴	1 IFK	17,49 €	1,77 €	0,30 €	15,42 €
Cisplatin 100 mg ¹⁴	1 IFK	76,55 €	1,77 €	3,10 €	71,68 €
Docetaxel 80 mg	1 IFK	415,86 €	1,77 €	19,20 €	394,89 €
Epirubicin 100 mg	1 IFK	300,81 €	1,77 €	13,74 €	285,30 €
5-Fluorouracil 500 mg ¹⁰	1 IIL	14,13 €	1,77 €	0,23 €	12,13 €
5-Fluorouracil 2 500 mg ¹⁰	1 ILO	23,56 €	1,77 €	0,97 €	20,82 €
5-Fluorouracil 5 000 mg ¹⁰	1 ILO	33,99 €	1,77 €	1,80 €	30,42 €
Folinsäure 400 mg ¹⁰	1 ILO	165,46 €	1,77 €	12,19 €	151,50 €
Folinsäure 800 mg ¹⁰	1 ILO	304,62 €	1,77 €	23,20 €	279,65 €
Oxaliplatin 200 mg ¹¹	1 IFK	399,29 €	1,77 €	18,41 €	379,11 €
Oxaliplatin 50 mg ¹²	1 IFK	164,89 €	1,77 €	7,29 €	155,83 €
Oxaliplatin 200 mg ¹²	1 IFK	628,26 €	1,77 €	29,28 €	597,21 €
S-1(Tegafur/Gimeracil/Oteracil) 20 mg	84 HKP	455,06 €	1,77 €	24,57 €	428,72 €
S-1(Tegafur/Gimeracil/Oteracil) 15 mg	84 HKP	344,11 €	1,77 €	18,43 €	323,91 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, HKP = Hartkapseln, IFK = Infusionslösungskonzentrat, IIL = Injektions-/Infusionslösung, ILO = Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2022

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

¹⁰ Festbetrag

¹¹ Günstigstes Fertigarzneimittel für die Dosierung 161,5 mg / Tag. Von dem betreffenden Hersteller ist nur die Wirkstärke 200 mg auf dem deutschen Markt erhältlich

¹² Günstigste Fertigarzneimittel für die Dosierung 247 mg / Tag. Von dem betreffenden Hersteller ist neben der Wirkstärke 200 mg auch die Wirkstärke 50 mg auf dem deutschen Markt erhältlich.

¹³ Günstigste Fertigarzneimittel für die Dosierung von Cisplatin betreffend die Arzneimittelkombinationen Cisplatin + 5-Fluorouracil, Cisplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure, Cisplatin + Capecitabin (XP), Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil (DCF) und S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) + Cisplatin.

¹⁴ Günstigste Fertigarzneimittel für die Dosierung von Cisplatin betreffend die Arzneimittelkombinationen Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin (ECX) und Epirubicin + Cisplatin + 5-Fluorouracil (ECF).

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 5a SGB 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							
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
Cisplatin – alle Kombinationsschemata							
Antiemetische Behandlung							
In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.							
Cisplatin – Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil – Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure – Cisplatin in Kombination mit Capecitabin (XP) – Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil (DCF) – Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin (ECX) – Epirubicin + Cisplatin + 5-Fluorouracil (ECF)							
Hydrierung/Diurese							
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 € -

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
	10 x 500 ml INF	22,72 €	1,14 €	0,69 €	20,89 €		263,11 €
Cisplatin – S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) + Cisplatin							
Hydrierung/Diurese							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	106,22 €	5,31 €	9,81 €	91,10 €	6	54,66 €
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 €	6	58,64 € - 90,73 €
	10 x 500 ml INF	22,72 €	1,14 €	0,69 €	20,89 €		
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 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den 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.

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 12. Januar 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. April 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 16. November 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Nivolumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 18. November 2021 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 Nivolumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 25. Februar 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 11. April 2022 statt.

Mit Schreiben vom TT. MM JJJJ wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Die vom IQWiG erstellten Addenda wurden dem G-BA am 28. April 2022 und am 6. Mai 2022 übermittelt.

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 10. Mai 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Mai 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. August 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	27. April 2021	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	6. April 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. April 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	21. April 2022 4. Mai 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Mai 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Mai 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. Mai 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus, CPS \geq 5, HER2-negativ, Erstlinie, Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie)

Vom 19. Mai 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Mai 2022 beschlossen, die 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 19. Mai 2022 (BAnz AT 15.06.2022 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Nivolumab gemäß dem Beschluss vom 17. Februar 2022 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Nivolumab

Beschluss vom: 19. Mai 2022

In Kraft getreten am: 19. Mai 2022

BAnz AT 05.08.2022 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. Oktober 2021):

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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. Mai 2022):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-negativen Adenokarzinom des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score (CPS) ≥ 5); Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit FOLFOX (5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin) oder XELOX (Capecitabin + Oxaliplatin) gegenüber FOLFOX oder XELOX:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-negativen Adenokarzinom des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score (CPS) ≥ 5); Erstlinientherapie

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	n. b.	Keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteil in dem Endpunkt FACT-Ga
Nebenwirkungen	↓	Nachteile in dem Endpunkt Abbruch wegen UE sowie im Detail bei spezifischen UE
<p>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 für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie CheckMate 649:^{15,16}

- randomisierte, kontrollierte, offene Studie
- Nivolumab in Kombination mit FOLFOX (5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin) oder XELOX (Capecitabin + Oxaliplatin) vs. FOLFOX oder XELOX
- relevante Teilpopulation: PD-L1-positiv-Population (Patientinnen und Patienten mit CPS ≥ 5; 60,4 % der gesamten Studienpopulation)

¹⁵ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-146) und dem Addendum (A22-44) sofern nicht anders indiziert.

¹⁶ Datenschnitt 27.05.2021

Mortalität

Endpunkt	Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX)		Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben					
	473	14,39 [13,08; 16,23] 363 (76,7)	482	11,10 [10,02; 12,09] 416 (86,3)	0,70 [0,61; 0,81] < 0,001 3,29 Monate

Morbidität

Endpunkt	Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX)		Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Progressionsfreies Überleben (PFS)^b					
	473	7,69 [7,03; 9,17] 328 (69,3)	482	6,05 [5,55; 6,90] 350 (72,6)	0,68 [0,56; 0,81] <0,0001 1,64 Monate
Krankheitssymptomatik					
Nicht erhoben					
Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS					
Keine verwertbaren Daten					

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX)		Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung unter Behandlung^c					
FACT-Ga (Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric)					
FACT-Ga	387	n. e. 56 (14,5)	354	n. e. [21,03; n. b.] 69 (19,5)	0,59 [0,41; 0,84] 0,006
PWB (körperliches Wohlbefinden)	393	9,79 [7,06; n. b.] 160 (40,7)	359	7,39 [5,55; 17,77] 144 (40,1)	0,81 [0,64; 1,02]
SWB (soziales Wohlbefinden)	393	15,57 [10,91; 38,47] 137 (34,9)	359	11,07 [7,23; 16,66] 116 (32,3)	0,79 [0,61; 1,03]
EWB (emotionales Wohlbefinden)	389	n. e. [16,43; n. b.] 115 (29,6)	358	15,54 [9,72; n. b.] 100 (27,9)	0,77 [0,58; 1,02]
FWB (funktionales Wohlbefinden)	389	22,24 [11,56; n. b.] 134 (34,4)	358	15,54 [10,28; n. b.] 116 (32,4)	0,89 [0,69; 1,16]
GaCS (Gastric Cancer Subscale)	keine Daten vorhanden ^d				

Nebenwirkungen

Endpunkt	Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX)		Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse (UE) (ergänzend dargestellt)^e					
	468	0,13 [0,10; 0,20] 466 (99,6)	465	0,16 [0,13; 0,20] 453 (97,4)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)^e					
	468	8,74 [7,10; 12,29] 255 (54,5)	465	11,04 [9,20; 19,09] 206 (44,3)	1,17 [0,97; 1,41] 0,107
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)^e					
	468	2,79 [2,43; 3,19] 373 (79,7)	465	3,25 [2,76; 3,71] 327 (70,3)	1,10 [0,95; 1,28] 0,194
Abbruch wegen UE^{e, f}					
	468	7,75 [6,74; 10,51] 234 (50,0)	465	15,18 [9,49; n. b.] 157 (33,8)	1,39 [1,13; 1,71] 0,002 7,43 Monate
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Immun- vermittelte UE ^g (ergänzend dargestellt)	468	1,48 [1,38; 1,74] 376 (80,3)	465	2,89 [2,10; 4,01] 285 (61,3)	-
Immun- vermittelte SUE ^g	468	n. e. 63 (13,5)	465	n. e. 24 (5,2)	2,59 [1,60; 4,18] < 0,001
Immun- vermittelte schwere UE ^g	468	n. e. [31,15; n. b.] 114 (24,4)	465	n. e. 58 (12,5)	1,81 [1,31; 2,51] < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgeweb es (SOC, UE)	468	12,58 [9,66; n. b.] 202 (43,2)	465	n. e. 119 (25,6)	1,67 [1,33; 2,10] < 0,001
Erkrankungen des	468	n. e. 53 (11,3)	465	n. e. 20 (4,3)	2,50 [1,49; 4,18] < 0,001

Endpunkt	Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX)		Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Immunsystems (SOC, UE)					
Amylase erhöht (PT, schwere UE)	468	n. e. 14 (3,0)	465	n. e. 1 (0,2)	13,01 [1,70; 99,64] 0,001
Periphere Neuropathie (PT, schwere UE)	468	n. e. 28 (6,0)	465	n. e. 10 (2,2)	2,40 [1,16; 4,94] 0,015

^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
^b Daten aus: European Medicines Agency. Assessment report: Opdivo; Datenschnitt vom 27.05.2020
^c Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung unter Behandlung. Eine Abnahme des Scores um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite FACT-Ga: 0 bis 184, PWB: 0 bis 28, SWB: 0 bis 28, EWB: 0 bis 24, FWB: 0 bis 28, GaCS: 0 bis 76).
^d Der pharmazeutische Unternehmer legt für diese Subskala keine Auswertungen über den Zeitraum vor, über den der Gesamtscore berechnet wurde.
^e ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung
^f Abbruch mindestens eines Wirkstoffs
^g Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung der pU spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt „spezifische unerwünschte Ereignisse“ („select UE“).

Verwendete Abkürzungen:
AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EWB = emotionales Wohlbefinden; FACT-Ga = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FOLFOX = 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin; FWB = funktionales Wohlbefinden; GaCS = Gastric Cancer Subscale; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung ; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PD-L1 = Programmed Cell Death-Ligand 1; PT = bevorzugter Begriff; PWB = körperliches Wohlbefinden; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SOC = Systemorganklasse; SWB = soziales Wohlbefinden; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus; XELOX = Capecitabin + Oxaliplatin

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

Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-negativen Adenokarzinom des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score (CPS) \geq 5); Erstlinientherapie

ca. 500 – 3100 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 Opdivo (Wirkstoff: Nivolumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. März 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nivolumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Karzinomen des Magens, gastroösophagealen Übergangs oder Ösophagus erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie 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 Zulassungsbehörde hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers für Angehörige von Gesundheitsberufen sowie Patientinnen und Patienten eine Patientenkarte zur Verfügung zu stellen. Die Patientenkarte enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Nivolumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen. Die verordnenden Ärztinnen und Ärzte müssen die Risiken einer Therapie mit Nivolumab mit den Patientinnen und Patienten besprechen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten¹⁷:

Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-negativen Adenokarzinom des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score (CPS) \geq 5); Erstlinientherapie

¹⁷ Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Nivolumab in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure und Oxaliplatin (FOLFOX-4)</i>	
Nivolumab	76 217,74 €
5-Fluorouracil	1 841,09 €
Folinsäure	7 908,30 €
Oxaliplatin	9 894,77 €
Gesamt	95 861,91 €
<i>Nivolumab in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure und Oxaliplatin (modifiziertes FOLFOX-6)</i>	
Nivolumab	76 217,74 €
5-Fluorouracil	1 171,11 €
Folinsäure	7 298,87 €
Oxaliplatin	9 894,77 €
Gesamt	94 582,49 €
<i>Nivolumab in Kombination mit Capecitabin und Oxaliplatin (XELOX)</i>	
Nivolumab	76 217,74 €
Capecitabin	2 089,64 €
Oxaliplatin	13 102,90 €
Gesamt	91 410,28 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ¹⁸	
<i>Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil</i>	
Cisplatin	2 277,14 €
5-Fluorouracil	1 811,34 €
Gesamt	4 088,48 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	328,58 € - 421,62 €
<i>Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure</i>	
Cisplatin	2 277,14 €
5-Fluorouracil	1 811,34 €
Folinsäure	4 865,91 €
Gesamt	8 954,39 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	328,58 € - 421,62 €
<i>Cisplatin in Kombination mit Capecitabin (XP)</i>	
Cisplatin	2 277,14 €

¹⁸ Es werden die Kosten für die Wirkstoffe dargestellt, die für jeweils mindestens eine der vorliegenden Lokalisationen zugelassen sind. Die folgenden der dargestellten Arzneistoffkombinationen sind nur für die Behandlung von Magenkarzinomen zugelassen: Cisplatin + Capecitabin (XP), Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure (FOLFOX-4 und mod. FOLFOX-6), Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure (FLO), Oxaliplatin + Capecitabin (XELOX), Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil (DCF), Docetaxel + Oxaliplatin + infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure (FLOT), Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin (ECX), Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin (EOX), Epirubicin + Cisplatin + 5-Fluorouracil (ECF), Epirubicin + Oxaliplatin + 5-Fluorouracil und S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) + Cisplatin.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Capecitabin	2 089,64 €
Gesamt	4 366,78 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	328,58 € - 421,62 €
<i>Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure (FOLFOX-4)</i>	
Oxaliplatin	9 894,77 €
5-Fluorouracil	1 841,09 €
Folinsäure	7 908,30 €
Gesamt	19 644,17 €
<i>Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure (mod. FOLFOX-6)</i>	
Oxaliplatin	9 894,77 €
5-Fluorouracil	1 171,11 €
Folinsäure	7 298,87 €
Gesamt	18 364,74 €
<i>Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure (FLO)</i>	
Oxaliplatin	9 894,77 €
5-Fluorouracil	793,96 €
Folinsäure	3 954,15 €
Gesamt	14 642,88 €
<i>Oxaliplatin in Kombination mit Capecitabin (XELOX)</i>	
Oxaliplatin	13 102,90 €
Capecitabin	2 089,64 €
Gesamt	15 192,54 €
<i>Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (DCF)</i>	
Docetaxel	13 742,17 €
Cisplatin	1 991,08 €
5-Fluorouracil	1 811,34 €
Gesamt	17 544,59 €
<i>Docetaxel in Kombination mit Oxaliplatin und 5-Fluorouracil und Folinsäure (FLOT)</i>	
Docetaxel	13 069,58 €
Oxaliplatin	9 894,77 €
5-Fluorouracil	793,96 €
Folinsäure	3 954,15 €
Gesamt	27 712,46 €
<i>Epirubicin in Kombination mit Cisplatin und Capecitabin (ECX)</i>	
Epirubicin	4 964,22 €
Cisplatin	1 783,85 €
Capecitabin	2 285,87 €
Gesamt	9 033,94 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	328,58 € - 421,62 €
<i>Epirubicin in Kombination mit Oxaliplatin und Capecitabin (EOX)</i>	
Epirubicin	4 964,22 €
Oxaliplatin	13 102,90 €
Capecitabin	2 285,87 €
Gesamt	20 352,99 €
<i>Epirubicin in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (ECF)</i>	
Epirubicin	4 964,22 €
Cisplatin	1 783,85 €
5-Fluorouracil	4 427,45 €
Gesamt	11 175,52 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	328,58 € - 421,62 €
<i>Epirubicin in Kombination mit Oxaliplatin und 5-Fluorouracil</i>	
Epirubicin	4 964,22 €
Oxaliplatin	13 102,90 €
5-Fluorouracil	4 427,45 €
Gesamt	22 531,11 €
<i>S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) in Kombination mit Cisplatin</i>	
S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil)	3 839,39 €
Cisplatin	686,58 €
Gesamt	4 525,97 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	113,30 € - 145,39 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tabaxe: 1. Mai 2022)

5. 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					
<i>Nivolumab in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure und Oxaliplatin (FOLFOX-4)</i>					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26,1	1 853,10 €
5-Fluorouracil <i>Bolus</i>	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	52,2	4 228,20 €
5-Fluorouracil <i>22-h-Infusion</i>	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	52,2	4 228,20 €
Folinsäure	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	39 €	2	52,2	2 035,80 €
Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	26,1	2 114,10 €
<i>Nivolumab in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure und Oxaliplatin (modifiziertes FOLFOX-6)</i>					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26,1	1 853,10 €
5-Fluorouracil <i>Bolus</i>	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	26,1	2 114,10 €
5-Fluorouracil <i>46-h-Infusion</i>	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen	81 €	1	26,1	2 114,10 €

	parenteralen Zubereitung				
Folinsäure	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	39 €	1	26,1	1 017,90 €
Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	26,1	2 114,10 €
<i>Nivolumab in Kombination mit Capecitabin und Oxaliplatin (XELOX)</i>					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1 235,40 €
Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
<i>Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil</i>					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	5	87	7047,00 €
<i>Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure</i>					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	5	87	7 047,00 €

Folinsäure	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	39 €	1	17,4	678,60 €
<i>Cisplatin + Capecitabin (XP)</i>					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
<i>Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure (FOLFOX-4)</i>					
Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	26,1	2 114,10 €
5-Fluorouracil <i>Bolus</i>	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	52,2	4 228,20 €
5-Fluorouracil <i>22-h-Infusion</i>	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	52,2	4 228,20 €
Folinsäure	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	39 €	2	52,2	2 035,80 €
<i>Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure (mod. FOLFOX-6)</i>					
Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	26,1	2 114,10 €
5-Fluorouracil <i>Bolus</i>	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	26,1	2 114,10 €
5-Fluorouracil <i>46-h-Infusion</i>	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	26,1	2 114,10 €

Folinsäure	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	39 €	1	26,1	1 017,90 €
<i>Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure (FLO)</i>					
Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	26,1	2 114,10 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	26,1	2 114,10 €
Folinsäure	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	39 €	1	26,1	1 017,90 €
<i>Oxaliplatin in Kombination mit Capecitabin (XELOX)</i>					
Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
<i>Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (DCF)</i>					
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	5	87	7 047 €
<i>Docetaxel in Kombination mit Oxaliplatin und 5-Fluorouracil und Folinsäure (FLOT)</i>					
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	26,1	2 114,10 €

Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	26,1	2 114,10 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	26,1	2 114,10 €
Folinsäure	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	39 €	1	26,1	1 017,90 €
<i>Epirubicin in Kombination mit Cisplatin und Capecitabin (ECX)</i>					
Epirubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
<i>Epirubicin in Kombination mit Oxaliplatin und Capecitabin (EOX)</i>					
Epirubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
<i>Epirubicin in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (ECF)</i>					
Epirubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €

5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	365	29 565 €
<i>Epirubicin in Kombination mit Oxaliplatin und 5-Fluorouracil</i>					
Epirubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	365	29 565 €
<i>S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) in Kombination mit Cisplatin</i>					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	6	486 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. Mai 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 19. Mai 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Freitag, 5. August 2022
BANz AT 05.08.2022 B3
Seite 1 von 6

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Nivolumab
(neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens,
des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus, CPS \geq 5, HER2-negativ, Erstlinie,
Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie)
(Therapiekosten)

Vom 12. Juli 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat gemäß dem 5. Kapitel § 20 Absatz 4 der Verfahrensordnung durch den Unterausschuss Arzneimittel in dessen Sitzung am 7. Dezember 2021 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. Juni 2022 (BANz AT 21.07.2022 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Angaben zu der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nivolumab in der Fassung des Beschlusses vom 19. Mai 2022 (BANz AT 27.06.2022 B2) in Nummer 4 werden wie folgt geändert:

In Abschnitt „Therapiekosten“ werden die Angaben durch folgende Angaben ersetzt:

„Jahrestherapiekosten¹“:

Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-negativen Adenokarzinom des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score (CPS) \geq 5); Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Nivolumab in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure und Oxaliplatin (FOLFOX-4)</i>	
Nivolumab	76 217,74 €
5-Fluorouracil	1 841,09 €
Folinsäure	7 908,30 €
Oxaliplatin	9 894,77 €
Gesamt	95 861,91 €
<i>Nivolumab in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure und Oxaliplatin (modifiziertes FOLFOX-6)</i>	
Nivolumab	76 217,74 €
5-Fluorouracil	1 171,11 €
Folinsäure	7 298,87 €
Oxaliplatin	9 894,77 €
Gesamt	94 582,49 €
<i>Nivolumab in Kombination mit Capecitabin und Oxaliplatin (XELOX)</i>	
Nivolumab	76 217,74 €
Capecitabin	2 089,64 €
Oxaliplatin	13 102,90 €
Gesamt	91 410,28 €

¹ Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.



Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe²

Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil

Cisplatin	2 277,14 €
5-Fluorouracil	1 811,34 €
Gesamt	4 088,48 €

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 328,58 € – 421,62 €

Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure

Cisplatin	2 277,14 €
5-Fluorouracil	1 811,34 €
Folinsäure	4 865,91 €
Gesamt	8 954,39 €

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 328,58 € – 421,62 €

Cisplatin in Kombination mit Capecitabin (XP)

Cisplatin	2 277,14 €
Capecitabin	2 089,64 €
Gesamt	4 366,78 €

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 328,58 € – 421,62 €

Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure (FOLFOX-4)

Oxaliplatin	9 894,77 €
5-Fluorouracil	1 841,09 €
Folinsäure	7 908,30 €
Gesamt	19 644,17 €

Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure (mod. FOLFOX-6)

Oxaliplatin	9 894,77 €
5-Fluorouracil	1 171,11 €
Folinsäure	7 298,87 €
Gesamt	18 364,74 €

Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure (FLO)

Oxaliplatin	9 894,77 €
5-Fluorouracil	793,96 €
Folinsäure	3 954,15 €
Gesamt	14 642,88 €

Oxaliplatin in Kombination mit Capecitabin (XELOX)

Oxaliplatin	13 102,90 €
Capecitabin	2 089,64 €
Gesamt	15 192,54 €

Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (DCF)

Docetaxel	13 742,17 €
Cisplatin	1 991,08 €
5-Fluorouracil	1 811,34 €
Gesamt	17 544,59 €

² Es werden die Kosten für die Wirkstoffe dargestellt, die für jeweils mindestens eine der vorliegenden Lokalisationen zugelassen sind. Die folgenden der dargestellten Arzneistoffkombinationen sind nur für die Behandlung von Magenkarzinomen zugelassen: Cisplatin + Capecitabin (XP), Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure (FOLFOX-4 und mod. FOLFOX-6), Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure (FLO), Oxaliplatin + Capecitabin (XELOX), Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil (DCF), Docetaxel + Oxaliplatin + infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure (FLOT), Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin (ECX), Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin (EOX), Epirubicin + Cisplatin + 5-Fluorouracil (ECF), Epirubicin + Oxaliplatin + 5-Fluorouracil und S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) + Cisplatin.



Docetaxel in Kombination mit Oxaliplatin und 5-Fluorouracil und Folinsäure (FLOT)

Docetaxel	13 069,58 €
Oxaliplatin	9 894,77 €
5-Fluorouracil	793,96 €
Folinsäure	3 954,15 €
Gesamt	27 712,46 €

Epirubicin in Kombination mit Cisplatin und Capecitabin (ECX)

Epirubicin	4 964,22 €
Cisplatin	1 783,85 €
Capecitabin	2 285,87 €
Gesamt	9 033,94 €

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 328,58 € – 421,62 €

Epirubicin in Kombination mit Oxaliplatin und Capecitabin (EOX)

Epirubicin	4 964,22 €
Oxaliplatin	13 102,90 €
Capecitabin	2 285,87 €
Gesamt	20 352,99 €

Epirubicin in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (ECF)

Epirubicin	4 964,22 €
Cisplatin	1 783,85 €
5-Fluorouracil	4 427,45 €
Gesamt	11 175,52 €

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 328,58 € – 421,62 €

Epirubicin in Kombination mit Oxaliplatin und 5-Fluorouracil

Epirubicin	4 964,22 €
Oxaliplatin	13 102,90 €
5-Fluorouracil	4 427,45 €
Gesamt	22 531,11 €

S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) in Kombination mit Cisplatin

S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil)	6 626,07 €
Cisplatin	686,58 €
Gesamt	7 312,65 €

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 113,30 € – 145,39 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2022)

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

Nivolumab in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure und Oxaliplatin (FOLFOX-4)

Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26,1	1 853,10 €
5-Fluorouracil Bolus	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	52,2	4 228,20 €
5-Fluorouracil 22-h-Infusion	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	52,2	4 228,20 €
Folinsäure	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	39 €	2	52,2	2 035,80 €



Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	26,1	2 114,10 €
<i>Nivolumab in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure und Oxaliplatin (modifiziertes FOLFOX-6)</i>					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26,1	1 853,10 €
5-Fluorouracil Bolus	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	26,1	2 114,10 €
5-Fluorouracil 46-h-Infusion	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	26,1	2 114,10 €
Folinsäure	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	39 €	1	26,1	1 017,90 €
Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	26,1	2 114,10 €
<i>Nivolumab in Kombination mit Capecitabin und Oxaliplatin (XELOX)</i>					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1 235,40 €
Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
<i>Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil</i>					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	5	87	7 047,00 €
<i>Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure</i>					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	5	87	7 047,00 €
Folinsäure	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	39 €	1	17,4	678,60 €
<i>Cisplatin + Capecitabin (XP)</i>					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
<i>Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure (FOLFOX-4)</i>					
Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	26,1	2 114,10 €
5-Fluorouracil Bolus	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	52,2	4 228,20 €
5-Fluorouracil 22-h-Infusion	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	52,2	4 228,20 €



Folinsäure	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	39 €	2	52,2	2 035,80 €
<i>Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure (mod. FOLFOX-6)</i>					
Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	26,1	2 114,10 €
5-Fluorouracil <i>Bolus</i>	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	26,1	2 114,10 €
5-Fluorouracil <i>46-h-Infusion</i>	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	26,1	2 114,10 €
Folinsäure	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	39 €	1	26,1	1 017,90 €
<i>Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure (FLO)</i>					
Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	26,1	2 114,10 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	26,1	2 114,10 €
Folinsäure	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	39 €	1	26,1	1 017,90 €
<i>Oxaliplatin in Kombination mit Capecitabin (XELOX)</i>					
Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
<i>Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (DCF)</i>					
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	5	87	7 047,00 €
<i>Docetaxel in Kombination mit Oxaliplatin und 5-Fluorouracil und Folinsäure (FLOT)</i>					
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	26,1	2 114,10 €
Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	26,1	2 114,10 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	26,1	2 114,10 €
Folinsäure	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	39 €	1	26,1	1 017,90 €
<i>Epirubicin in Kombination mit Cisplatin und Capecitabin (ECX)</i>					
Epirubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €



Epirubicin in Kombination mit Oxaliplatin und Capecitabin (EOX)

Epirubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €

Epirubicin in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (ECF)

Epirubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	365	29 565,00 €

Epirubicin in Kombination mit Oxaliplatin und 5-Fluorouracil

Epirubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	365	29 565,00 €

S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) in Kombination mit Cisplatin

Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	6	486,00 €
-----------	---	------	---	---	----------

“

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 14. Juli 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 12. Juli 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 16. November 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Nivolumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. März 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 6. Mai 2022 übermittelt.

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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens, des ga



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus, CPS \geq 5, HER2-negativ, Erstlinie, Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Nivolumab
- **Handelsname:** Opdivo
- **Therapeutisches Gebiet:** Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.12.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.03.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.03.2022
- **Beschlussfassung:** Mitte Mai 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-12-01-D-762)

Modul 1

(pdf 755,36 kB)

Modul 2

(pdf 704,21 kB)

Modul 3

(pdf 2,13 MB)

Modul 4Q

(pdf 6,13 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/760/>

01.03.2022 - Seite 1 von 5

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 3,43 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Nivolumab (Opdivo)

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] \geq 5) exprimieren.

Patientenpopulation der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-negativen Adenokarzinoms des Ösophagus; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie:

- Therapie nach Maßgabe des Arztes

b) Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-negativen Adenokarzinoms des Magens oder HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie:

- Cisplatin in Kombination mit 5-Fluoruracil +/- Folinsäure
oder
- Cisplatin in Kombination mit Capecitabin
oder
- Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluoruracil +/- Folinsäure
oder
- Oxaliplatin in Kombination mit Capecitabin
oder
- 5-Fluorouracil +/- Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel (nur für Patienten in gutem Allgemeinzustand ohne relevante Komorbiditäten)

Hinweise zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

zu Patientenpopulation a)

Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet:

S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) + Cisplatin oder Capecitabin + Cisplatin [XP],

5-Fluorouracil + Cisplatin,

5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure (FLO und FOLFOX),

Capecitabin + Oxaliplatin,

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens, des ga: infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Cisplatin [PLF],

Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin [ECX],

Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin [EOX],

Epirubicin + Cisplatin + infusionales 5-Fluorouracil [ECF],

Docetaxel + Cisplatin + infusionales 5-Fluorouracil [DCF],

5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Epirubicin,

infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel (FLOT-Regime).

Stand der Information: April 2021

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 Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.03.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 1,08 MB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.03.2022
 - Mündliche Anhörung: 11.04.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 04.04.2022 **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:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word**
(doc 57,50 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 **22.03.2022** 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 - Nivolumab - 2021-12-01-D-762*). 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 wird am 11.04.2022 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.04.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Mai 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens, des ga:

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.07.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.08.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.05.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.05.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.06.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.01.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.06.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.06.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.07.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.06.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.09.2018 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)
[Verfahren vom 15.02.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.12.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.01.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.04.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.05.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.07.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.08.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.09.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 12. April 2022 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

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
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	22.03.2022
Astellas Pharma GmbH	17.03.2022
MSD SHARP & DOHME GmbH	18.03.2022
Novartis Pharma GmbH	22.03.2022
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	22.03.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.03.2022
AIO, DGHO, DGVS	23.03.2022

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
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Frau Friedrich	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Mathes (IGES)	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Gilg	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Ehrhart	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Astellas Pharma GmbH						
Herr Schmidt	ja	nein	nein	nein	nein	ja
MSD SHARP & DOHME GmbH						
Frau Dr. Abromeit	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Seypt	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Novartis Pharma GmbH						
Frau Pisarenko	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Schuh	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH						
Herr Dr. Bauer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Fischer	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
AIO, DGHO, DGVS						
Herr Prof. Dr. Arnold (AIO)	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO)	nein	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	22. März 2022
Stellungnahme zu	Nivolumab / OPDIVO® im Anwendungsgebiet Q der Erstlinienbehandlung der HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus mit PD-L1-Tumorexpression (CPS \geq 5) bei Erwachsenen (Vorgangsnummer 2021-12-01-D-762) IQWiG-Berichte – Nr. 1303, Dossierbewertung, A21-146, Version 1.0, 25.02.2022
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BMS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Entfällt	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BMS

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)
	Das Inhaltsverzeichnis dieser Stellungnahme findet sich nach dieser Tabelle in den Ergänzenden Informationen.	
	<p>Zusammenfassung der Stellungnahme zu spezifischen Aspekten</p> <p>Das IQWiG erachtet die vorgelegten Auswertungen zum 1. Datenschnitt für die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen als nicht verwertbar und berücksichtigt den 1. Datenschnitt nicht mit der Begründung, dass zum 3. Datenschnitt noch Daten in relevantem Umfang hinzukommen könnten. Das IQWiG unterteilt seine Bewertung anhand der Tumorlokalisation in zwei Fragestellungen und betrachtet die beiden Teilpopulationen der Studie CA209-649 getrennt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fragestellung 1: Für Patienten mit Adenokarzinomen des Ösophagus (nachfolgend EAC-Patientengruppe) hält das IQWiG eine Bewertung des Zusatznutzens nicht für möglich. • Fragestellung 2: Für Patienten mit Adenokarzinomen des Magens (inkl. des gastroösophagealen Übergangs) (nachfolgend Magenkarzinom-Patientengruppe) bestätigt das IQWiG den erheblichen Zusatznutzen beim 	Die zusammenfassenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Weitere Anmerkungen siehe auch unter den spezifischen Aspekten.

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gesamtüberleben, erachtet den Zusatznutzen jedoch insgesamt als nicht quantifizierbar.</p> <p>BMS legt in dieser Stellungnahme die Auswertungen des 3. Datenschnitts vor: Die Ergebnisse des 3. Datenschnitts sind insgesamt konsistent zu denen des 1. Datenschnitts. Vor diesem Hintergrund ist auch der 1. Datenschnitt für die genannten Endpunkte bewertbar und der Zusatznutzen damit quantifizierbar. Dabei ist die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung auf Basis der gewählten Operationalisierung sachgerecht. Im Rahmen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-Ga sind neben dem FACT-Ga-Gesamtscore und dem FACT-G zusätzlich FACT-GaCS und FACT-G7 in die Bewertung für alle Populationen einzubeziehen (siehe Abschnitt „Verbesserung der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität“).</p> <p>Aus Sicht von BMS ist eine gemeinsame Betrachtung der Teilpopulationen und damit eine Bewertung basierend auf der gesamten Studienpopulation mit PD-L1-Tumorexpression (CPS \geq 5) (PD-L1-positiv-Population) der Studie CA209-649 sachgerecht (siehe Abschnitt „Berücksichtigung der PD-L1-positiv-Population“). Unabhängig davon ist auch bei getrennter Betrachtung der Teilpopulationen eine zusätzliche Berücksichtigung der Ergebnisse der PD-L1-positiv-Population für die EAC-Patientengruppe entsprechend der frühen Nutzenbewertung von Ribociclib sachgerecht aufgrund der besonderen Datenkonstellation: Die Effektrichtung und die Lage der Punktschätzungen sind in der kleinen EAC-Teilpopulation konsistent zu den beiden anderen</p>	

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Populationen. Somit sind die Ergebnisse der PD-L1-positiv-Population sowohl bei gemeinsamer als auch bei getrennter Betrachtung der Teilpopulationen zu berücksichtigen. Insgesamt ergibt sich in beiden Fällen ein erheblicher Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie gegenüber der ZVT für alle Patienten für beide Datenschnitte.	
S. 5, Absatz (Abs.) 5 und S. 7, Abs. 3 bis S. 9, Abs. 5 und S. 9, Abs. 8 bis S. 11 und S. 17, Abs. 4	<p>Dritter Datenschnitt für die Morbidität, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Nebenwirkungen</p> <p>Für die Studie CA209-649 sind 3 Datenschnitte verfügbar. BMS stellt im Dossier für alle Endpunkte Auswertungen zum 1. Datenschnitt und für das Gesamtüberleben zusätzlich den 3. Datenschnitt dar und begründet dieses Vorgehen.</p> <p>Das IQWiG argumentiert basierend auf dem Anteil der Patienten unter Beobachtung, dass für die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen zum 3. Datenschnitt noch Daten in relevantem Umfang hinzukommen könnten und betrachtet die vorgelegten Auswertungen zum 1. Datenschnitt für diese Endpunkte als nicht verwertbar. Folglich hält das IQWiG für die EAC-Patientengruppe eine Bewertung des Zusatznutzens nicht für möglich und verzichtet auf die Darstellung der verwertbaren Ergebnisse für das Gesamtüberleben. Für die Magenkarzinom-Patientengruppe bestätigt das IQWiG den erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX gegenüber FOLFOX/ XELOX beim Gesamtüberleben und leitet</p>	Für die vorliegende Bewertung werden die Ergebnisse des 3. Datenschnitts unter Einbeziehung der vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Auswertungen herangezogen.

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und S. 25, Abs. 3 und S. 33, Abs.1 bis S. 34, Abs. 1 und S.37, Abs. 1 bis 4 und S. 47, Abs. 3 und S. 48, Abs. 3 bis 4 und</p>	<p>aufgrund dieses großen Effekts insgesamt einen Zusatznutzen ab. Allerdings sei für das IQWiG basierend auf den aus seiner Sicht nicht verwertbaren Ergebnissen für die übrigen Endpunkte der Zusatznutzen insgesamt nicht abschätzbar und daher nicht quantifizierbar.</p> <p>BMS reicht die vom IQWiG als notwendig erachteten Auswertungen hiermit für alle drei Populationen (PD-L1-positiv-Population, Magenkarzinom- und EAC-Teilpopulation) ein (siehe Ergänzende Informationen: 1.2 Ergänzende Auswertungen der RCT CA209-649) und zeigt nachfolgend, dass auch der 1. Datenschnitt für die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen bewertbar und der Zusatznutzen damit quantifizierbar ist. Insgesamt ist der Zusatznutzen bei Betrachtung sowohl des 1. als auch des 3. Datenschnitts erheblich für alle Patienten.</p> <p>Der 1. und der 3. Datenschnitt mit Database Lock (DBL) im Juli 2020 bzw. Juli 2021 waren geplant, der 2. Datenschnitt mit DBL im Februar 2021 wurde von der EMA angefordert. Der 1. Datenschnitt war die geplante finale Analyse für den co-primären Endpunkt PFS und zugleich die Interimsanalyse für das Gesamtüberleben. Der 3. Datenschnitt ist die finale Auswertung für das Gesamtüberleben und auch nur die Auswertung dieses patientenrelevanten Endpunkts war für den 3. Datenschnitt geplant. Folglich wurde im Dossier auch nur das Gesamtüberleben für den 3. Datenschnitt dargestellt.</p>	

Stellungnehmer: BMS

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)
S. 49, Abs. 1 und S. 50 und S. 70	<p>Inzwischen liegen für den 3. Datenschnitt auch Ergebnisse zu allen weiteren patientenrelevanten Endpunkten vor. Diese vom IQWiG als notwendig erachteten Auswertungen für alle drei Populationen wurden nun vorgelegt. Zudem wurde die Anzahl von Patienten unter Beobachtung zum 1. und zum 3. Datenschnitt ausgewertet (siehe Tabelle 3, Tabelle 4 und Tabelle 5): Zum 1. Datenschnitt standen - über beide Behandlungsarme und die drei Populationen hinweg - lediglich 7 bis 12 Prozentpunkte mehr Patienten unter Beobachtung als zum 3. Datenschnitt.</p> <p>Die Ergebnisse des 3. Datenschnitts sind dabei konsistent zu denen des 1. Datenschnitts sowohl bzgl. der statistischen Signifikanz als auch der Effektrichtung und Lage der Punktschätzungen mit folgender bewertungsrelevanten Ausnahme: In der EAC-Teilpopulation zeigt die Hauptanalyse zum EQ-5D-VAS (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15 mm) beim 1. Datenschnitt zwar einen statistisch signifikanten Vorteil von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX anhand des p-Werts des Log-Rank Tests, allerdings nicht anhand des 95 %-Konfidenzintervalls für das Hazard Ratio (HR); beim 3. Datenschnitt zeigt sich der statistisch signifikante Vorteil sowohl anhand des p-Werts als auch anhand des 95 %-Konfidenzintervalls. Für den EQ-5D-VAS wird aufgrund der vorgesehen Änderung der Verfahrensordnung des G-BA bzgl. Responsekriterien nur noch das Responsekriterium 15 mm betrachtet (1). Die bewertungsrelevanten Ergebnisse der beiden Datenschnitte sind in der Tabelle 2 gegenübergestellt. Auch die Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen des 3.</p>	

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Datenschnitts sind konsistent zu denen des 1. Datenschnitts (siehe Tabelle 30 bis Tabelle 35 und Modul 4 Q, Abschnitt 4.3.1.3.2).</p> <p>Fazit:</p> <p>Die Ergebnisse des 3. Datenschnitts sind in den betrachteten patientenrelevanten Endpunkten insgesamt konsistent zu denen des 1. Datenschnitts. Vor diesem Hintergrund ist auch der 1. Datenschnitt für die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen bewertbar und der Zusatznutzen damit quantifizierbar. Für beide Datenschnitte ergibt sich insgesamt sowohl bei getrennter als auch bei gemeinsamer Betrachtung der Teilpopulationen ein erheblicher Zusatznutzen für alle Patienten (siehe auch Abschnitt „Berücksichtigung der PD-L1-positiv-Population“).</p>	
<p>S. 26, Tabelle 8 und Abs. 2 und S. 30, Abs. 1 und S. 34, Abs. 2 bis S.</p>	<p>Verbesserung der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität</p> <p>Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung</p> <p>BMS legt für die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität Analysen der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung über den Erhebungszeitraum um das jeweilige Responsekriterium vor. Der 27 Items umfassende FACT-G wurde folgendermaßen erhoben: während der Therapie vollständig und danach in seiner Kurzform als der 7 Items umfassende, validierte FACT-G7, um den Aufwand der Patienten bei der Beantwortung der Fragen zu minimieren. Neben dem FACT-</p>	<p><i>Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)</i></p> <p>Der allgemeine Gesundheitszustand wird in der Studie CheckMate 649 mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Die Erhebung sollte in der Studie bis zum Tod erfolgen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legte für diesen Endpunkt Responderanalysen der Zeit bis zur vom ihm sogenannten „dauerhaften Verschlechterung“ vor. Diese war dabei definiert als eine Abnahme des entsprechenden Scores um mindestens das Responsekriterium ohne nachfolgende Verbesserung oberhalb des Responsekriteriums (unter anderem 15 % der Skalenspannweite) in einer der folgenden Erhebungen. Zudem legte der pharmazeutische</p>

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
36, Abs. 1 und S. 43, Abs. 1	<p>G7 wurde auch die weitere FACT-Ga-Komponente FACT-GaCS sowie der EQ-5D-VAS während der Therapie und des gesamten Follow-up-Zeitraums (Nachbeobachtungstermine und Überlebensvisiten) (gesamter Beobachtungszeitraum) erhoben. Dabei wurden auch Erhebungen berücksichtigt, die erst nach dem jeweiligen Datenschnitt, aber vor dem Database Lock gemacht werden konnten (Details s. Abschnitt „Auswertung der Nebenwirkungen“).</p> <p>Für das IQWiG ist unklar, ob der FACT-G bis zum Behandlungsende oder bis 114 Tage (+/- 14) Tage danach erhoben wurde. Zudem sei aufgrund der längeren Behandlungsdauer im Verumarm eine anhaltende Verschlechterung über alle Folgewerte beim FACT-G und FACT-Ga-Gesamtscore potenziell schwerer zu erreichen. Die vorgelegten Auswertungen seien nach Ansicht des IQWiG ohne weitere Informationen nicht interpretierbar.</p> <p>BMS zeigt im Folgenden, dass die Analysen der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung über den Erhebungszeitraum um das jeweilige Responsekriterium interpretierbar sind.</p> <p>BMS bestätigt, dass der FACT-G ausschließlich während der Therapie erhoben wurde. Daher wurden FACT-G und der FACT-Ga-Gesamtscore während der Therapiephase sowie FACT-GaCS, FACT-G7 und EQ-5D-VAS über den gesamten Beobachtungszeitraum für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ausgewertet.</p> <p>Die dauerhafte Verschlechterung ist definiert als Verschlechterung um mindestens das Responsekriterium ausgehend vom Ausgangswert und ohne anschließende Verbesserung zurück auf</p>	<p>Unternehmer im Rahmen von Sensitivitätsanalysen stetige Analysen zur Veränderung seit Studienbeginn vor.</p> <p>Da aus den Angaben zu den Rückläufen sichtbar wird, dass die entsprechenden Anteile nach Behandlungsende mit der Studienmedikation in beiden Armen jedoch deutlich geringer werden und die Angaben zu den Rückläufen lediglich getrennt für den Zeitraum unter Behandlung und den Zeitraum nach Behandlung vorliegen, kann nicht abschließend beurteilt werden, inwieweit die vorgelegten Responderanalysen der „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ adäquat sind. Vor diesem Hintergrund werden die Analysen zur „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p> <p>Da im Rahmen der stetigen Analysen zur Veränderung seit Studienbeginn Erhebungen, die nach Behandlungsende erfolgten, nicht berücksichtigt wurden, werden diese Analysen ebenfalls nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie CheckMate 649 mittels des FACT-Ga (Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric) erhoben. Dieser umfasst den FACT-G</p>

Stellungnehmer: BMS

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>einen Wert oberhalb des Responsekriteriums. Patienten, für die nach der ersten Verschlechterung keine Daten mehr vorlagen, wurden als dauerhaft verschlechtert gewertet und nicht zensiert. Konkret bedeutet das Vorliegen einer dauerhaften Verschlechterung somit, dass nach der ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens die Responseschwelle in allen weiteren Folgeerhebungen weiterhin eine klinisch relevante Verschlechterung vorhanden ist oder in allen weiteren Folgeerhebungen keine Daten mehr vorliegen.</p> <p>Zur Untersuchung der dauerhaften Verschlechterung wurden im Anhang 4 G des Moduls 4 Q sowohl die Ereignisse als auch die Zensierungsgründe folgendermaßen aufgeschlüsselt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ereignisse: <ul style="list-style-type: none"> ○ Erstmalige Verschlechterung ohne weitere Datenpunkte in der Folgezeit und ohne Versterben ○ Erstmalige Verschlechterung gefolgt von Versterben ○ In 2 oder mehr aufeinanderfolgenden Erhebungen anhaltende Verschlechterung • Zensierungsgründe: <ul style="list-style-type: none"> ○ Verschlechterung und spätere Verbesserung 	<p>(FACT-General) und die Magenkarzinom-spezifische Subskala GaCS (FACT-Gastric Cancer Subscale).</p> <p>Die geplante Nachbeobachtungsdauer für den FACT-Ga lag bei 114 ± 14 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmediation. Gemäß Dossierbewertung des IQWiG blieb auf Basis des Dossiers zur Nutzenbewertung und der Studienunterlagen unklar, ob der allgemeine Teil FACT-G nur während der Behandlung oder auch bis 114 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben wurde. Laut im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Nutzenbewertung bereitgestellten Informationen des pharmazeutischen Unternehmers wurde der FACT-G nur während der Behandlung erhoben.</p> <p>Im Dossier zur Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen zur Zeit bis zur von ihm sogenannten „dauerhaften Verschlechterung“ vor. In der Dossierbewertung des IQWiG wurde darauf hingewiesen, dass Auswertungen der Zeit bis zur erstmaligen oder bis zur einmal bestätigten Verschlechterung notwendig wären, da ohne weitere Informationen die Auswertungen zur Zeit bis zur „dauerhaften Verschlechterung“ nicht interpretierbar seien.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Responderanalysen der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung</p>

Stellungnehmer: BMS

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"> ○ Keine Verschlechterung <p>Bei den durchgeführten Responderanalysen lag der Anteil der Patienten, die aufgrund einer in 2 oder mehr aufeinanderfolgenden Erhebungen anhaltender Verschlechterung ein Ereignis hatten, je nach Skala für beide Behandlungsarme zusammen in der PD-L1-positiv-Population zwischen 29,6 % und 59,4 %, in der Magenkarzinom-Teilpopulation zwischen 30,6 % und 58,7 % sowie in der EAC-Teilpopulation zwischen 14,3 % und 65,5 % (Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Ga)). Der Anteil an Patienten, die aufgrund fehlender Rückläufe eine Verschlechterung an nur einem Zeitpunkt mit anschließenden fehlenden Erhebungen erfuhren, lag in der PD-L1-positiv-Population nur zwischen 5,7 % und 16,4 %, in der Magenkarzinom-Teilpopulation nur zwischen 4,8 % und 16,2 % sowie in der EAC-Teilpopulation nur zwischen 5,3 % und 21,1 % (Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Ga)). Die Anteile waren weitgehend vergleichbar zwischen den beiden Behandlungsarmen (siehe Modul 4 Q, separater Anhang 4 G).</p> <p>Bei der medianen Behandlungsdauer zeigten sich folgende Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Verumarm vs. Vergleichsarm): In der PD-L1-positiv-Population 7,1 Monate vs. 4,5 Monate (1. Datenschnitt) bzw. 4,6 Monate (3. Datenschnitt), in der Magenkarzinom-Teilpopulation 7,4 Monate vs. 4,7 Monate und in der EAC-Teilpopulation 6,1 Monate vs. 4,2 Monate (siehe Modul</p>	<p>vorgelegt. Diese werden für die vorliegende Bewertung herangezogen.</p> <p>Es zeigte sich hinsichtlich des Endpunkts FACT-Ga (Gesamtscore) für die relevante Teilpopulation (PD-L1-positiv-Population) ein statistisch signifikanter Vorteil von Nivolumab in Kombination mit FOLFOX oder XELOX. Für die Subskalen PWB, SWB, EWB sowie FWB zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Subskala GaCS lagen keine Auswertungen über den Zeitraum vor, über den der Gesamtscore berechnet wurde.</p>

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4 Q, S. 91). Da die gesundheitsbezogene Lebensqualität während der Behandlung alle 6 Wochen erhoben wurde, beläuft sich der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf lediglich 1 bis 2 Erhebungszeitpunkte.</p> <p>Die Analyse der dauerhaften Verschlechterung ist somit geeignet für die Nutzenbewertung.</p> <p>Die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ist hierbei auch die relevante Analyse, um die langfristigen Effekte der Therapie auf die Morbidität und Lebensqualität im Vergleich zwischen Interventions- und Vergleichsarm abschätzen zu können.</p> <p>BMS hat sich bei der Wahl der Operationalisierung von dauerhafter Verschlechterung auch an aktuellen früheren Verfahren zu Nivolumab als Kombinationstherapie mit identischer Definition der dauerhaften Verschlechterung in einer vergleichbaren Situation mit langer Beobachtungsdauer orientiert. So wurde die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung von IQWiG und G-BA als klinisch sinnvoll anerkannt in den frühen Nutzenbewertungen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zur Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren malignen Pleuramesothelioms (Vorgangsnummer 2021-07-01-D-707) (2, 3) sowie von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie zur Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC; Vorgangsnummer 2020-12-15-D-628) (4, 5).</p>	

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fazit:</p> <p>Die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ist auf Basis der gewählten Operationalisierung sachgerecht, sie ermöglicht die Abschätzung der langfristigen Effekte der Therapie in beiden Behandlungsarmen auf die Morbidität und Lebensqualität und ist für den Zusatznutzen bewertbar.</p>	
<p>S. 32, Abs. 3 und S. 35, Abs. 7 bis S. 36, Abs. 2 und S. 47, Abs. 1</p>	<p>Berücksichtigung von FACT-GaCS und FACT-G7</p> <p>BMS legt für die gesundheitsbezogene Lebensqualität neben Analysen zum FACT-Ga-Gesamtscore und FACT-G zusätzlich Analysen zum FACT-G7 und zum FACT-GaCS vor.</p> <p>Das IQWiG bestätigt, dass der FACT-Ga-Gesamtscore für die Magenkarzinom-Teilpopulation relevant ist. Für die EAC-Teilpopulation sieht das IQWiG nur den FACT-G als relevant an, da die indikationsspezifische Subskala FACT-GaCS nicht für EAC validiert sei. Zudem hält das IQWiG den FACT-G7 und die FACT-GaCS als nicht geeignet, das komplexe Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abzubilden.</p> <p>BMS zeigt im Folgenden, dass auch FACT-GaCS und FACT-G7 in die Bewertung einzubeziehen sind.</p> <p>Der krankheitsspezifische Fragebogen FACT-Ga stellt ein modulares Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar und besteht aus dem erkrankungsübergreifenden Fragebogen FACT-G und der indikationsspezifischen Subskala FACT-GaCS.</p>	<p><u>Zum FACT-Ga</u></p> <p>Es zeigte sich hinsichtlich des Endpunkts FACT-Ga (Gesamtscore) für die relevante Teilpopulation (PD-L1-positiv-Population) ein statistisch signifikanter Vorteil von Nivolumab in Kombination mit FOLFOX oder XELOX. Für die Subskalen PWB, SWB, EWB sowie FWB zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Subskala GaCS lagen keine Auswertungen über den Zeitraum vor, über den der Gesamtscore berechnet wurde.</p>

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der FACT-G7 stellt eine verkürzte Variante des FACT-G dar und ermöglicht damit eine schnelle und akkurate Bewertung der generellen Lebensqualität bei Krebspatienten. Der FACT-G (6-10) und der FACT-G7 (8, 11, 12) wurden anhand einer gemischten Population von Krebspatienten entwickelt und validiert und können bei jeglicher onkologischen Erkrankung angewendet werden. Der FACT-G7 zeigt eine belastbare Korrelation mit dem FACT-G Gesamtscore sowie den Domänen PWB und FWB (11).</p> <p>Der FACT-Ga inklusive der FACT-GaCS sowie des FACT-G und seiner vier Subskalen wurde an Patienten mit „gastric Adenocarcinoma“ validiert (13). Die Ergebnisse der indikationsspezifischen Subskala FACT-GaCS können auch auf Patienten mit EAC übertragen werden. Erstens ist die gemeinsame Betrachtung der Krebsentitäten Magenkarzinome (inkl. GEJC) und EAC bzgl. ihrer Behandlung sachgerecht (Modul 3 Q, Abschnitt 3.1.2). Zweitens treten EAC fast ausschließlich im unteren Teil des Ösophagus am Übergang zum Magen auf (14). Aufgrund ihrer Lokalisation führen EAC zu vergleichbaren Symptomen wie die benachbarten Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs und des Magens: Dysphagie, rezidivierendes Erbrechen, Übelkeit, Appetitlosigkeit, frühes Sättigungsgefühl, Gewichtsverlust und gastrointestinale Blutung (15, 16). Drittens machen sich die Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Adenokarzinomen des Magens (inkl. GEJ) und EAC in vergleichbarem Umfang bemerkbar. Dieses spiegelt sich auch in der Studie CA209-649 wider: Sowohl die Ausgangswerte der</p>	

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-G, FACT-GaCS und FACT-Ga als auch ihr zeitlicher Verlauf gemäß MMRM waren für die Magenkarzinom- und die EAC-Teilpopulation, die nur 12 % der PD-L1-positiv-Population umfasst, vergleichbar (siehe Modul 4 Q Abbildung 13, Abbildung 14 sowie separater Anhang 4-G). Folglich können die FACT-GaCS und damit der FACT-Ga insgesamt neben den generischen FACT-G und FACT-G7 als validiert für die gesamte PD-L1-positiv-Population angesehen werden.</p> <p>Darüber hinaus sind die Ergebnisse von FACT-Ga-Gesamtscore, FACT-G, FACT-GaCS und FACT-G7 konsistent: Alle vier Skalenwerte zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil für die PD-L1-positiv-Population und die Magenkarzinom-Teilpopulation sowie einen deutlichen Trend für die EAC-Teilpopulation zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX (siehe Tabelle 2).</p> <p>Somit steht einer Anerkennung der FACT-GaCS und des FACT-G7 im Rahmen des FACT-Ga nichts entgegen. Neben dem FACT-Ga-Gesamtscore und dem FACT-G sind zusätzlich FACT-GaCS und FACT-G7 in die Nutzenbewertung für alle Populationen einzubeziehen.</p> <p>Fazit:</p> <p>Der FACT-G7 ist eine zuverlässige und valide Kurzform des FACT-G zur Darstellung der erkrankungsübergreifenden Lebensqualität. Die Subskala FACT-GaCS bildet die indikationsspezifischen Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ab und kann auch für EAC als validiert angesehen werden. Der FACT-Ga-Gesamtscore ist somit auch für die EAC-Teilpopulation relevant. Neben dem FACT-</p>	

Stellungnehmer: BMS

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)
	Ga-Gesamtscore und dem FACT-G sind zusätzlich FACT-GaCS und FACT-G7 im Rahmen des FACT-Ga in die Nutzenbewertung für alle Populationen einzubeziehen.	
S. 26, Tabelle 8 und S. 35, Abs. 6 und S 36, Abs. 5	<p>Auswertung der Nebenwirkungen</p> <p>In der Auswertung der UE wurden, wie in den bisherigen Nivolumab-Studien (siehe z.B. (2, 17)) und gemäß Präspezifizierung im SAP, Ereignisse berücksichtigt, die bis zu 100 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten.</p> <p>Sowohl bei den UE als auch bei den anderen Endpunkten wurden auch Erhebungen berücksichtigt, die erst nach dem jeweiligen Datenschnitt, aber vor dem Database Lock gemacht werden konnten. Der Datenschnitt ist der Clinical Cut-off. Nach dem Datenschnitt sind die Studienzentren angehalten, keine neuen Daten für diesen Datenschnitt einzugeben. Die Daten werden bis zum Database Lock (Datenbankschluss) bereinigt. Sowohl im Modul 4 Q als auch in der Stellungnahme werden die Zeitpunkte des Database Lock angegeben.</p>	Bei den Nebenwirkungen zeigt sich hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende UE und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Beim Endpunkt Abbruch wegen UE liegt ein Nachteil von Nivolumab in Kombination mit FOLFOX oder XELOX vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE negative Effekte von Nivolumab in Kombination mit FOLFOX oder XELOX im Vergleich zu FOLFOX oder XELOX.

Stellungnehmer: BMS

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>S. 5, Abs. 5 und S. 6, Abs. 7 bis S. 7, Abs. 1 und S. 8, Abs. 4 bis S. 11 und S. 17, Abs. 1 bis 4 und S. 22, Abs. 6 bis S. 23, Abs. 1</p>	<p>Berücksichtigung der PD-L1-positiv-Population</p> <p>BMS leitet den Zusatznutzen basierend auf der gesamten Studienpopulation mit PD-L1-Tumorexpression (CPS \geq 5) (PD-L1-positiv-Population) der Studie CA209-649 ab und stellt die beiden Teilpopulationen davon, die Teilpopulation der Patienten mit Adenokarzinomen des Magens (inkl. GEJ) (Magenkarzinom-Teilpopulation) und die Teilpopulation der Patienten mit Adenokarzinomen des Ösophagus (EAC-Teilpopulation), ergänzend dar.</p> <p>Das IQWiG unterteilt seine Bewertung in zwei Fragestellungen - Fragestellung 1 (EAC-Patientengruppe) und 2 (Magenkarzinom-Patientengruppe) – und betrachtet die beiden Teilpopulationen getrennt. Das IQWiG begründet diese Differenzierung der Populationen nach der Lokalisation des Primärtumors damit, dass es jeweils eine separate S3-Leitlinie zum Ösophaguskarzinom (Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome) als auch zu Adenokarzinomen des Magens und ösophagogastralen Übergangs gibt (18).</p> <p>BMS hält diese Aufteilung für nicht sachgerecht und erläutert nachfolgend die Relevanz der Ergebnisse der PD-L1-positiv-Population sowohl bei getrennter als auch bei gemeinsamer Betrachtung der Teilpopulationen.</p> <p>Die folgenden Punkte sprechen für eine Berücksichtigung der Ergebnisse der PD-L1-positiv-Population:</p>	<p><u>Zur Berücksichtigung der PD-L1-positiv-Population</u></p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde von den wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und klinischen Experten dargelegt, dass eine Subgruppenbildung in der vorliegenden Indikation nicht sinnvoll sei, da es sich bei Adenokarzinomen des Magens, des gastroösophagealen Übergangs und des Ösophagus um eine histologische Entität handele und die Prognose unabhängig von der Tumorlokalisationen für die betroffenen Patientinnen und Patienten vergleichbar sei. In der Versorgungspraxis werde bei der systemischen Behandlung nicht zwischen den Lokalisationen unterschieden.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und Experten im vorliegenden Verfahren werden die Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinomen des Magens, des gastroösophagealen Übergangs und des Ösophagus zu einer Patientenpopulation zusammengefasst.</p>

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und S. 37, Abs. 1 bis 4 und S. 49, Abs. 1 und S. 50 und S. 70	<p>(1) Basierend auf der benachbarten Lokalisation und derselben Histologie sind für die Behandlung der Adenokarzinome des Ösophagus (EAC) und des Magens (inkl. des gastroösophagealen Übergangs) die Leitlinienempfehlungen weitestgehend identisch und die Ergebnisse vergleichbar.</p> <p>(2) Die Fachgesellschaften haben das vorliegende Anwendungsgebiet bei der Frage zum Behandlungsstandard im Rahmen der ZVT-Bestimmung in seiner Gesamtheit betrachtet und dabei nicht nach Krebsentitäten unterschieden (19).</p> <p>(3) Der G-BA hat bei Beauftragung der Expertengruppe Off-Label bereits eine zusammenfassende Bearbeitung der beiden Krebsentitäten als sinnvoll angesehen (20).</p> <p>(4) Die Komparatoren der Studie CA209-649 FOLFOX/ XELOX sind für beide Patientengruppen als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen.</p> <p>(5) In der Studie CA209-649 zeigte sich kein Beleg für Effektmodifikation durch die Lokalisation des Primärtumors (siehe Modul 4 Q, Abschnitt 4.3.1.3.2).</p> <p>(6) Die Ergebnisse der PD-L1-positiv-Population, Magenkarzinom- und EAC-Teilpopulation sind konsistent; sowohl in Effektrichtung als auch in Effektgröße (siehe Tabelle 1).</p>	

Stellungnehmer: BMS

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>Die Punkte (1) und (4) werden nachfolgend im Detail unter Bezugnahme auf die Anmerkungen des IQWiG diskutiert.</p> <p>Zu (1): Magenkarzinome sind fast ausschließlich Adenokarzinome und die Adenokarzinome des Ösophagus (EAC) treten fast ausschließlich im unteren Teil des Ösophagus am Übergang zum Magen auf. Basierend auf der benachbarten Lokalisation und derselben Histologie sind für die Behandlung die Leitlinienempfehlungen weitestgehend identisch und die Ergebnisse vergleichbar. Es gibt zwar separate S3-Leitlinien zum Ösophaguskarzinom (Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome) und zu Adenokarzinomen des Magens und ösophagogastralen Übergangs. Dieses rechtfertigt jedoch nicht die vom IQWiG gesehene Differenzierung der Populationen nach der Lokalisation des Primärtumors. Denn hier ist nur ein Aspekt aus diesen Leitlinien relevant: die palliative Erstlinienbehandlung. Zu diesem Aspekt wird in der S3-Leitlinie zum Ösophaguskarzinom für die Adenokarzinome (EAC) explizit Bezug auf die Magenkarzinome genommen: Die Empfehlungen der S3-Leitlinie beruhen auf „mehreren randomisierten Phase-III-Studien für das Magenkarzinom“, in denen „die Subgruppe der Adenokarzinome des gastroösophagealen Überganges und der distalen Adenokarzinome des Ösophagus einen erheblichen Anteil der Studienpopulation“ darstellte (21). In drei weiteren Ösophaguskarzinom-Leitlinien wird bzgl. der palliativen Erstlinienbehandlung von EAC direkt auf die entsprechende Magenkarzinom-Leitlinie verwiesen (15, 22, 23). Auch das NICE</p>	

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>spricht in seiner Leitlinie für gastroösophageale Karzinome eine gemeinsame Empfehlung für die palliative Erstlinienbehandlung von Magenkarzinomen und EAC aus (24). Darüber hinaus sind die Ergebnisse der systemischen Erstlinienbehandlung, die überwiegend aus einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie bestand, vergleichbar zwischen Magenkarzinom- und EAC-Patienten (Details siehe Modul 3 Q S. 13ff).</p> <p>Zu (4): Die Komparatoren der Studie CA209-649 FOLFOX/ XELOX sind für beide Patientengruppen als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen. Nach Ansicht des IQWiG sei die Studie CA209-649 für die EAC-Patientengruppe ausschließlich dazu geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen für die Patientengruppe zu treffen, für welche FOLFOX oder XELOX eine geeignete Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt. BMS widerspricht dieser Ansicht. In der EAC-Patientengruppe bilden FOLFOX und XELOX die Therapie nach Maßgabe des Arztes aufgrund der therapeutischen Gleichwertigkeit der Chemotherapieregime und wegen ihres breiten Einsatzes im Versorgungsalltag sehr gut ab. Zudem kann laut G-BA der Zusatznutzen gegenüber einer der vom G-BA genannten Therapieoptionen im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen. Somit wird der Zusatznutzen vs. die ZVT über die Studienkomparatoren FOLFOX/ XELOX auch für alle EAC-Patienten abgeleitet.</p> <p>Basierend auf der PD-L1-positiv-Population ergibt sich in der Gesamtschau ein erheblicher Zusatznutzen aufgrund der</p>	

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erheblichen Vorteile beim Gesamtüberleben und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie dem beträchtlichen Vorteil bei der Morbidität (EQ-5D-VAS) (siehe Tabelle 1; Details siehe Modul 4 Q, Abschnitt 4.4.2 (25)). In beiden Teilpopulationen zeigten sich konsistente Ergebnisse zur PD-L1-positiv-Population: In der Magenkarzinom-Teilpopulation zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX für das Gesamtüberleben, die Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Konsistenz bei der Verträglichkeit. Das Ausmaß des Zusatznutzen für die Endpunktkategorien entspricht jeweils demjenigen der PD-L1-positiv-Population. In der EAC-Teilpopulation wird aufgrund der relativ geringen Gruppengröße und der damit eingeschränkten Power – die EAC-Teilpopulation macht nur 12% der PD-L1-positiv-Population aus – keine statistische Signifikanz erreicht außer bei der Morbidität beim 3. Datenschnitt. Jedoch zeigt sich für die EAC-Teilpopulation für das Gesamtüberleben, die Morbidität (1. Datenschnitt) und gesundheitsbezogene Lebensqualität ein deutlicher Trend zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX mit Konsistenz der Effektrichtung und der Lage der Punktschätzungen zwischen der EAC-Teilpopulation, der Magenkarzinom-Teilpopulation und der PD-L1-positiv-Population (Tabelle 1). Da die EAC-Teilpopulation mit 12 % der PD-L1-positiv-Population relativ klein ist, ist eine zusätzliche Berücksichtigung der Ergebnisse der PD-L1-positiv-Population für diese Endpunktkategorien aufgrund dieser besonderen Datenkonstellation entsprechend der frühen Nutzenbewertung von Ribociclib (Vorgangsnummer 2020-03-01-D-</p>	

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>518) sachgerecht (26). Bei Ribociclib wurden bei vergleichbarer Datenkonstellation (Konsistenz der Effektrichtung und Lage der Punktschätzungen zwischen den beiden Teilpopulationen und der Gesamtpopulation) die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie in der Gesamtbewertung zum Zusatznutzen berücksichtigt. Des Weiteren zeigte sich bei der Verträglichkeit ein konsistentes Ergebnis für jegliche UE, UE Grad ≥ 3 und SUE sowie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab + FOLFOX/ XELOX und FOLFOX/ XELOX für Therapieabbruch wegen UE. Somit ergibt sich auch in beiden Teilpopulationen in der Gesamtschau jeweils ein erheblicher Zusatznutzen.</p> <p>Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, ob eine getrennte Betrachtung der Teilpopulationen überhaupt erforderlich ist. Aus Sicht von BMS ist eine gemeinsame Betrachtung der Teilpopulationen und damit eine Bewertung basierend auf der PD-L1-positiv-Population sachgerecht. Unabhängig davon ist auch bei getrennter Betrachtung der Teilpopulationen eine zusätzliche Berücksichtigung der Ergebnisse der PD-L1-positiv-Population für die EAC-Teilpopulation aufgrund der besonderen Datenkonstellation entsprechend der frühen Nutzenbewertung von Ribociclib sachgerecht.</p> <p>Fazit: Die Ergebnisse der PD-L1-positiv-Population sind sowohl bei gemeinsamer als auch bei getrennter Betrachtung der Teilpopulationen zu berücksichtigen. Insgesamt ergibt sich in beiden Fällen ein erheblicher Zusatznutzen für alle Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet.</p>	

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 58, Abs. 4 und S. 59, Abs. 4 bis S. 61, Abs. 1 und S. 71</p>	<p>GKV-Patienten in der Zielpopulation</p> <p>Das IQWiG bestätigt, dass das Vorgehen zur Schätzung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation rechnerisch weitestgehend nachvollziehbar ist. Das IQWiG ist der Ansicht, dass insgesamt von einer Unterschätzung dieser Anzahl auszugehen ist, und zwar maßgeblich aufgrund von</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nichtberücksichtigung von Patienten, die bereits eine Therapie in einem früheren Stadium erhalten haben und einen Progress erleiden, • zu starker Einschränkung der Zielpopulation auf Patienten, die auf Grundlage von Therapieanteilen aus dem Jahr 2018 eine palliative Erstlinienbehandlung erhalten und • einem zu geringen Anteil zum negativen HER2-Status. <p><u>Nichtberücksichtigung von Patienten, die bereits eine Therapie in einem früheren Stadium erhalten haben und einen Progress erleiden</u></p> <p>BMS hat in seiner Berechnung zur Herleitung der Zielpopulation ausschließlich Patienten mit einer Neuerkrankung im Betrachtungsjahr herangezogen. Dieses Vorgehen basierend auf der Inzidenz im Betrachtungsjahr entspricht der Spruchpraxis des G-BA und ist konsistent zu den zuletzt getroffenen G-BA-Beschlüssen im Anwendungsgebiet (27-29). Denn laut G-BA ist davon auszugehen, dass die relevante Anzahl der Patienten am</p>	<p><u>Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-negativen Adenokarzinom des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score (CPS) ≥ 5); Erstlinientherapie</u></p> <p>ca. 500 – 3100 Patientinnen und Patienten</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Addendum zur Nutzenbewertung des IQWiG zugrunde. Es ist zu berücksichtigen, dass hierbei von einer Unterschätzung auszugehen ist. Die resultiert zu einen aus einer zu starken Einschränkung der Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten, die auf Grundlage der Verteilung von Patientinnen und Patienten auf verschiedene Therapieoptionen eine palliative Erstlinientherapie erhalten. Zum anderen blieben Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, die bereits eine Therapie in einem früheren Stadium erhalten haben und einen Progress erleiden können.</p>

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ehsten der Anzahl der neuerkrankten Patienten und damit der Inzidenz der betreffenden Erkrankung entspricht. Angaben zur Prävalenz (z.B. 5-Jahres-Prävalenz) werden vom G-BA nicht herangezogen, da sie insbesondere auch solche Patienten umfassen, die nicht mehr für die Behandlung mit dem zu bewertenden Wirkstoff in Frage kommen, sondern für z.B. Best-Supportive-Care (27).</p> <p>Fazit:</p> <p>Das Vorgehen von BMS zur Schätzung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation ausschließlich ausgehend von der Inzidenz im Betrachtungsjahr entspricht der Spruchpraxis des G-BA und ist konsistent zu den zuletzt getroffenen G-BA Beschlüssen im Anwendungsgebiet.</p> <p><u>Zu starke Einschränkung der Zielpopulation auf Patienten, die auf Grundlage von Therapieanteilen aus dem Jahr 2018 eine palliative Erstlinientherapie erhalten</u></p> <p>BMS hatte in seiner Berechnung zur Herleitung der Zielpopulation breite Spannen für den Anteil der Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Karzinomen herangezogen, die eine palliative Erstlinientherapie erhalten. Diese Spannen wurden ausgehend von einer deutschlandweiten Registeranalyse der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT) (30) ermittelt. Aus der ADT-Registeranalyse zur Behandlung des fortgeschrittenen Tumorleidens bei Magen- und Ösophaguskarzinomen geht nicht eindeutig hervor, ob sich die Angaben ausschließlich auf Patienten</p>	

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit fortgeschrittener Erkrankung oder auch auf solche mit metastasierter Erkrankung beziehen. BMS hatte die ermittelten Therapieanteile für palliative Erstlinientherapie gleichermaßen auf die Stadien fortgeschritten und metastasiert bezogen. Der Vergleich mit analogen Auswertungen mit Ausschlüsselung nach Stadien vom Tumorzentrum Land Brandenburg e.V. der Jahre 2008-2012 (v.a. Abbildung 7.3-19; (31)), sowie vom Klinischen Krebsregister Brandenburg Berlin der Jahre 2009-2018 (v.a. Abbildung 5.2-27; (32)) legt nahe, dass in der ADT-Registeranalyse zur Behandlung des fortgeschrittenen Tumorleidens auch Patienten mit metastasierter Erkrankung eingeschlossen sind.</p> <p>Fazit:</p> <p>Das Vorgehen von BMS bei der Ableitung der Anteile der Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Karzinomen, die eine palliative Erstlinientherapie erhalten, ist mit Unsicherheit behaftet. Die dargestellten breiten Spannen bilden diese Unsicherheit ab und stellen eine angemessene Abschätzung dar. Da bei Weitem nicht alle Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Karzinomen eine palliative Erstlinientherapie erhalten (30-32), kann sehr wahrscheinlich nicht von einer zu starken Einschränkung der Zielpopulation in diesem Herleitungsschritt ausgegangen werden.</p> <p><u>Zu geringer Anteil zum negativen HER2-Status</u></p> <p>BMS legt mit dieser Stellungnahme eine Neuberechnung zur Herleitung der Zielpopulation unter Berücksichtigung von Spannbreiten des Anteils zum negativen HER2-Status getrennt für</p>	

Stellungnehmer: BMS

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>Adenokarzinome des Magens ohne gastroösophagealen Übergang (GEJ), des GEJ sowie des Ösophagus vor (siehe Tabelle 36).</p> <p>Hierzu werden folgende Spannbreiten zum negativen HER2-Status herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Adenokarzinome des Magens ohne gastroösophagealen Übergang (GEJ): Minimum 57,2 % auf Basis von (33), Maximum 77 % auf Basis von (34-36)• Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs (GEJ): Minimum 57,2 % auf Basis von (33), Maximum 67 % auf Basis von (23, 34, 35)• Adenokarzinome des Ösophagus: Minimum 53,3 % auf Basis von (34), Maximum 70 % auf Basis von (23, 34, 37) <p>Fazit:</p> <p>Die jeweiligen Spannbreiten berücksichtigen beim Minimum den Versorgungsalltag entsprechend dem Dossier (Patienten, bei denen der HER2-Status nicht getestet wurde oder trotz Testung der HER2-Status unbekannt blieb) und beim Maximum diejenige Patientenpopulation, bei der ein Testergebnis vorliegt, entsprechend den Angaben des IQWiG auf Seite 24 der Dossierbewertung (als komplementärer Wert zu den HER2-Positiven).</p> <p>Mit der Bildung dieser Spannbreiten für die jeweiligen Anteilswerte wird der vorliegenden Unsicherheit besser Rechnung getragen.</p>	

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Neuberechnete Zielpopulation</u></p> <p>Die Neuberechnung der Zielpopulation erfolgte ausgehend von Modul 3 Q und wurde bei zwei Herleitungsschritten angepasst (siehe Tabelle 36). Zum einen wurden die oben genannten Spannbreiten zum HER2-Status getrennt nach Adenokarzinomen des Magens ohne gastroösophagealen Übergang (GEJ), des GEJ sowie des Ösophagus herangezogen. Zum zweiten wurde der Anteil der Patienten mit einem Programmed Death Ligand-1 Combined Positive Score (PD-L1 CPS) ≥ 5 getrennt nach Adenokarzinomen des Magens inkl. GEJ sowie des Ösophagus auf Basis der Zulassungsstudie CA209-649 ermittelt (siehe Tabelle 37) und für die Neuberechnung der Zielpopulation verwendet (siehe Tabelle 36).</p> <p>Die Neuberechnete Zielpopulation umfasst (siehe Tabelle 36):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 383–2.985 Patienten mit HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens (inkl. GEJ) oder des Ösophagus, in Erstlinienbehandlung und mit PD-L1 CPS ≥ 5 (Zielpopulation) • 338–2.633 GKV-Patienten in der Zielpopulation (GKV-Anteil von 88,2 % laut Modul 3 Q) 	

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fazit:</p> <p>Die Neuberechnung führt zu einer höheren Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (338–2.633) als in Modul 3 Q (320–1.948). Es ist daher davon auszugehen, dass die Angaben zur Neuberechneten Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation nicht unterschätzt sind.</p>	
<p>S. 65, Abs. 5 und S. 66, Abs. 1 bis 2 und S. 66, Abs. 9 bis S. 67, Abs. 3 und S. 67, Abs. 5</p>	<p>Kosten der Therapie für die Gesetzliche Krankenversicherung</p> <p>BMS begrüßt, dass das IQWiG die von BMS berechneten Arzneimittelkosten überwiegend und die Kosten gemäß Hilfstaxe immer als plausibel einstuft. BMS nimmt zu drei Anmerkungen des IQWiG zur Berechnung der Kosten Stellung:</p> <p>1. Für infusionales 5-FU + Folinsäure + Cisplatin und 5-FU + Oxaliplatin + Folinsäure ± Docetaxel (FLO bzw. FLOT) schreibt das IQWiG, dass wirtschaftlichere Packungen für 5-FU und Folinsäure zur Verfügung stehen. BMS wählte die Packungen für 5-FU und Folinsäure im Einklang mit der Vorgehensweise des G-BA aus und hatte dieses in Modul 3 Q erläutert (38): 5-FU und Folinsäure wurden basierend auf der Vorgehensweise des G-BA bei vergleichbaren Therapieregimen in den aktuellen frühen Nutzenbewertungen von Encorafenib und Pembrolizumab im verwandten Anwendungsgebiet Kolorektalkarzinom berechnet und dementsprechend auch die vom G-BA hierfür verwendeten Packungen herangezogen – 5 Durchstechflaschen (DFL) zu 1.000 mg</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und S. 72 bis 73 und S. 75 bis 76	<p>für 5-FU und 10 DFL zu 500 mg bzw. 5 DFL zu 800 mg für Folinsäure (39, 40).</p> <p>2. Für infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Cisplatin merkt das IQWiG an, dass bei den Jahrestherapiekosten zu hohe Kosten für Cisplatin berechnet wurden, die sich auf Basis der Verbrauchsberechnung nicht nachvollziehen lassen. Bei Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde bei den Arzneimittelkosten pro Jahr versehentlich mit den Behandlungstagen von 5-FU und Folinsäure (39,0) statt mit denen von Cisplatin gerechnet (19,5). Somit sind die Arzneimittelkosten pro Jahr für Cisplatin nur halb so groß wie angegeben (1393,08 € statt 2786,16 €). Für dieses Therapieregime ergeben sich somit Arzneimittelkosten pro Jahr von 9.371,48 € und folglich Jahrestherapiekosten insgesamt von 15.630,98 €.</p> <p>Dementsprechend betragen die Arzneimittelkosten pro Jahr und die Jahrestherapiekosten insgesamt für dieses Therapieregime in Kombination mit Nivolumab 88.985,35 € bzw. 97.097,95 € sowie in Kombination mit Pembrolizumab 109.077,66 € bzw. 115.954,86 €.</p> <p>3. Die Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen blieben laut IQWiG unberücksichtigt. BMS widerspricht diesem.</p> <p>Entsprechend der Spruchpraxis des G-BA werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten betrachtet, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der</p>	

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen, werden nicht berücksichtigt (siehe Modul 3 Q S. 106).</p> <p>Für Nivolumab und Pembrolizumab entstehen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen. Für das zu bewertende Arzneimittel und die ZVT würden daher regelmäßig die gleichen zusätzlichen GKV-Leistungen bzgl. der Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie anfallen. Entsprechend den Vorgaben des G-BA für den relevanten Dossierabschnitt (3.3.4) bestehen somit insgesamt keine regelmäßigen Unterschiede bezüglich zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation für das zu bewertende Arzneimittel und die ZVT. Dementsprechend und entsprechend der Spruchpraxis des G-BA (41) sind keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel und die ZVT anzugeben.</p> <p>Fazit:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die Packungen für 5-FU und Folinsäure wurden im Einklang mit der Vorgehensweise des G-BA ausgewählt. 2. Für infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Cisplatin wurden die zu hohen Arzneimittelkosten pro Jahr für Cisplatin angepasst. 3. Zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel und die ZVT sind nicht anzugeben. 	

1. Ergänzende Informationen (diese gehören nicht zu Betriebs- und Geschäftsgeheimnissen)

1.1 Quantifizierung des Zusatznutzens

Tabelle 1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Studie CA209-649 basierend auf dem 3. Datenschnitt für das Gesamtüberleben und dem 1. Datenschnitt für die übrigen Endpunkte

Endpunkt RCT	Nivolumab + FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert ⁽¹⁾	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)		
Gesamtüberleben	HR = 0,699 (0,605; 0,806) p < 0,0001 Mediane Überlebenszeiten (Monate): 14,39 vs. 11,10 36-Monats-Überlebensraten: 21,6 % vs. 9,0 %	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
PD-L1-positiv-Population		
<i>Magenkarzinom-Teilpopulation</i>	HR = 0,681 (0,585; 0,792) p < 0,0001 Mediane Überlebenszeiten (Monate): 14,46 vs. 11,10 36-Monats-Überlebensraten: 22,2 % vs. 8,8 %	
<i>EAC-Teilpopulation</i>	HR = 0,734 (0,491; 1,097) p = 0,1291 Mediane Überlebenszeiten (Monate): 11,24 vs. 11,27 36-Monats-Überlebensraten: 16,4 % vs. 11,4 %	
Verbesserung des Gesundheitszustandes / Verkürzung der Krankheitsdauer (Morbidität)		
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS		
PD-L1-positiv-Population	Hauptanalyse (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15 mm) statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX: HR: <ul style="list-style-type: none"> EQ-5D-VAS: 0,599 (0,462; 0,777), p < 0,0001 <i>Magenkarzinom-Teilpopulation</i> Hauptanalyse (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15 mm) statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX: HR: <ul style="list-style-type: none"> EQ-5D-VAS: 0,579 (0,444; 0,757), p < 0,0001 <i>EAC-Teilpopulation</i> Hauptanalyse (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15 mm) deutlicher Trend zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX: HR: <ul style="list-style-type: none"> EQ-5D-VAS: 0,440 (0,178; 1,086), p = 0,0200 	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis

Endpunkt RCT	Nivolumab + FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert ⁽¹⁾	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
Verbesserung der Lebensqualität		
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Ga</i>		
<p>PD-L1-positiv-Population Hauptanalyse (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um die aufgeführten Responsekriterien) statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX bei allen 4 relevanten Skalenwerten⁽²⁾: HR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FACT-Ga MID 15,1: 0,547 (0,391; 0,765), p = 0,0009 • FACT-G MID 7,8: 0,607 (0,461; 0,801), p = 0,0010 • FACT-GaCS MID 8,2: 0,507 (0,383; 0,672), p < 0,0001 • FACT-G7 4,2: 0,548 (0,421; 0,713), p < 0,0001 <p><i>Magenkarzinom-Teilpopulation</i> Hauptanalyse (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um die aufgeführten Responsekriterien) statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX bei allen 4 relevanten Skalenwerten⁽²⁾: HR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FACT-Ga MID 15,1: 0,579 (0,410; 0,819), p = 0,0024 • FACT-G MID 7,8: 0,618 (0,466; 0,820), p = 0,0013 • FACT-GaCS MID 8,2: 0,503 (0,377; 0,671), p < 0,0001 • FACT-G7 4,2: 0,539 (0,413; 0,704), p < 0,0001 <p><i>EAC-Teilpopulation</i> Hauptanalyse (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um die aufgeführten Responsekriterien) deutlicher Trend zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX bei allen 4 relevanten Skalenwerten⁽²⁾: HR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FACT-Ga MID 15,1: 0,494 (0,164; 1,489), p = 0,1618 • FACT-G MID 7,8: 0,652 (0,274; 1,552), p = 0,3783 • FACT-GaCS MID 8,2: 0,445 (0,170; 1,167), p = 0,0599 • FACT-G7 4,2: 0,483 (0,187; 1,243), p = 0,1340 		Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Verträglichkeit		
<i>Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung</i>		
Jegliches UE PD-L1-positiv-Population <i>Magenkarzinom-Teilpopulation</i> <i>EAC-Teilpopulation</i>	HR = 1,072 (0,938; 1,227), p = 0,3002 HR = 1,062 (0,924; 1,220), p = 0,4754 HR = 0,878 (0,605; 1,275), p = 0,5186	Zusatznutzen oder Schaden nachgewiesen nicht
UE Grad ≥ 3 PD-L1-positiv-Population <i>Magenkarzinom-Teilpopulation</i> <i>EAC-Teilpopulation</i>	HR = 1,092 (0,938; 1,270), p = 0,2431 HR = 1,062 (0,905; 1,246), p = 0,4569 HR = 1,084 (0,715; 1,646), p = 0,6890	
Schwerwiegende UE (SUE) PD-L1-positiv-Population	HR = 1,173 (0,971; 1,417), p = 0,0985	

Endpunkt RCT	Nivolumab + FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert⁽¹⁾	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
<i>Magenkarzinom-Teilpopulation</i> <i>EAC-Teilpopulation</i>	<i>HR = 1,136 (0,928; 1,390), p = 0,2142</i> <i>HR = 1,139 (0,702; 1,849), p = 0,6009</i>	
Therapieabbruch wegen UE PD-L1-positiv-Population <i>Magenkarzinom-Teilpopulation</i> <i>EAC-Teilpopulation</i>	HR = 1,350 (1,096; 1,664), p = 0,0046 <i>HR = 1,425 (1,143; 1,777), p = 0,0015</i> <i>HR = 0,908 (0,487; 1,693), p = 0,7574</i>	
<p>EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-G7 = Functional Assessment of Cancer Therapy-General, 7 Items; FACT-Ga = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FACT-GaCS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric Cancer Subscale; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MID = Minimal Important Difference; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = Visuelle Analogskala</p> <p>(1) Ergebnisse des relevanten Datenschnitts: für Gesamtüberleben 3. Datenschnitt mit Database Lock (DBL) im Juli 2021 und für die übrigen Endpunkte 1. Datenschnitt mit DBL im Juli 2020.</p> <p>(2) Für den FACT-G7 wird aufgrund des Fehlens einer validierten MID und der vorgesehenen Änderung der Verfahrensordnung des G-BA bzgl. Responsekriterien das Responsekriterium mit 15 % der Skalenspannweite dargestellt. Die vier Subskalen des FACT-G werden hier nicht betrachtet.</p>		

1.2 Ergänzende Auswertungen der RCT CA209-649

Nachfolgend werden ergänzend zu Modul 4 Q (inkl. des separaten Anhangs 4-G) die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen für den 3. Datenschnitt für alle drei Populationen (PD-L1-positiv-Population, Magenkarzinom- und EAC-Teilpopulation) folgendermaßen dargestellt:

Im vorliegenden Dokument entsprechend der Struktur des Moduls 4 Q mit folgenden relevanten Änderungen:

- Zusätzlich die Anzahl der Patienten unter Beobachtung zum Zeitpunkt des 1. und 3. Datenschnitts
- Für den EQ-5D-VAS nur das Responsekriterium 15 mm.
- Für die Subgruppenanalysen lediglich die Übersicht mit dem Ergebnis des Interaktionstermes.

In einem separaten Dokument aufgrund des Umfangs entsprechend der Struktur des separaten Anhangs 4-G des Moduls 4 Q mit folgenden relevanten Änderungen (42):

- Zusätzlich Kaplan-Meier-Kurven und Subgruppenanalysen für das Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite entsprechend der Anmerkung des IQWiG; diese wurden auch für den 1. Datenschnitt ergänzt.
- Von den UE von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest, AESI) lediglich die spezifischen UE (select UE), da das IQWiG diese als relevant erachtet.

Analog zu Modul 4 Q werden die Populationen in folgender Reihenfolge präsentiert:

1. PD-L1-positiv-Population
2. Magenkarzinom-Teilpopulation
3. EAC-Teilpopulation

1.2.1 Gegenüberstellung des 1. und 3. Datenschnitts

Tabelle 2: Gegenüberstellung des 1. und 3. Datenschnitts bzgl. der Ergebnisse für die Zusatznutzenableitung aus Studie CA209-649

Endpunkt RCT	Nivolumab + FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert ⁽¹⁾	
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)		
<i>Gesamtüberleben (OS)</i>		
	1. Datenschnitt	3. Datenschnitt
PD-L1-positiv-Population	HR = 0,714 (0,611; 0,833), p < 0,0001	HR = 0,699 (0,605; 0,806), p < 0,0001
<i>Magenkarzinom-Teilpopulation</i>	<i>HR = 0,690 (0,586; 0,812), p < 0,0001</i>	<i>HR = 0,681 (0,585; 0,792), p < 0,0001</i>
<i>EAC-Teilpopulation</i>	<i>HR = 0,784 (0,506; 1,214), p = 0,2725</i>	<i>HR = 0,734 (0,491; 1,097), p = 0,1291</i>
Verbesserung des Gesundheitszustandes / Verkürzung der Krankheitsdauer (Morbidität)		
<i>Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS: Hauptanalyse (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15 mm; HR)</i>		
	1. Datenschnitt	3. Datenschnitt
PD-L1-positiv-Population	<ul style="list-style-type: none"> EQ-5D-VAS: 0,599 (0,462; 0,777), p < 0,0001 	PD-L1-positiv-Population
<i>Magenkarzinom-Teilpopulation</i>	<ul style="list-style-type: none"> EQ-5D-VAS: 0,579 (0,444; 0,757), p < 0,0001 	<i>Magenkarzinom-Teilpopulation</i>
<i>EAC-Teilpopulation</i>	<ul style="list-style-type: none"> EQ-5D-VAS: 0,440 (0,178; 1,086), p = 0,0200 	<i>EAC-Teilpopulation</i>
		<ul style="list-style-type: none"> EQ-5D-VAS: 0,650 (0,505; 0,837), p = 0,0002 EQ-5D-VAS: 0,657 (0,506; 0,852), p = 0,0008 EQ-5D-VAS: 0,352 (0,142; 0,872), p = 0,0084

Endpunkt RCT	<p style="text-align: center;">Nivolumab + FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert⁽¹⁾</p>
Verbesserung der Lebensqualität	
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Ga: Hauptanalyse (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um die aufgeführten Responsekriterien; HR)</i>	
1. Datenschnitt	3. Datenschnitt
<p>PD-L1-positiv-Population</p> <ul style="list-style-type: none"> • FACT-Ga MID 15,1: 0,547 (0,391; 0,765), p = 0,0009 • FACT-G MID 7,8: 0,607 (0,461; 0,801), p = 0,0010 • FACT-GaCS MID 8,2: 0,507 (0,383; 0,672), p < 0,0001 • FACT-G7 4,2: 0,548 (0,421; 0,713), p < 0,0001 <p><i>Magenkarzinom-Teilpopulation</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>FACT-Ga MID 15,1: 0,579 (0,410; 0,819), p = 0,0024</i> • <i>FACT-G MID 7,8: 0,618 (0,466; 0,820), p = 0,0013</i> • <i>FACT-GaCS MID 8,2: 0,503 (0,377; 0,671), p < 0,0001</i> • <i>FACT-G7 4,2: 0,539 (0,413; 0,704), p < 0,0001</i> <p><i>EAC-Teilpopulation</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>FACT-Ga MID 15,1: 0,494 (0,164; 1,489), p = 0,1618</i> • <i>FACT-G MID 7,8: 0,652 (0,274; 1,552), p = 0,3783</i> • <i>FACT-GaCS MID 8,2: 0,445 (0,170; 1,167), p = 0,0599</i> • <i>FACT-G7 4,2: 0,483 (0,187; 1,243), p = 0,1340</i> 	<p>PD-L1-positiv-Population</p> <ul style="list-style-type: none"> • FACT-Ga MID 15,1: 0,565 (0,407; 0,784), p = 0,0013 • FACT-G MID 7,8: 0,611 (0,466; 0,802), p = 0,0009 • FACT-GaCS MID 8,2: 0,549 (0,420; 0,716), p < 0,0001 • FACT-G7 4,2: 0,579 (0,450; 0,744), p < 0,0001 <p><i>Magenkarzinom-Teilpopulation</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>FACT-Ga MID 15,1: 0,596 (0,425; 0,835), p = 0,0031</i> • <i>FACT-G MID 7,8: 0,604 (0,456; 0,800), p = 0,0006</i> • <i>FACT-GaCS MID 8,2: 0,539 (0,411; 0,708), p < 0,0001</i> • <i>FACT-G7 4,2: 0,578 (0,447; 0,748), p = <0,0001</i> <p><i>EAC-Teilpopulation</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>FACT-Ga MID 15,1: 0,468 (0,154; 1,429), p = 0,1456</i> • <i>FACT-G MID 7,8: 0,668 (0,283; 1,575), p = 0,4387</i> • <i>FACT-GaCS MID 8,2: 0,481 (0,198; 1,168), p = 0,0733</i> • <i>FACT-G7 4,2: 0,476 (0,200; 1,131), p = 0,1315</i>

Endpunkt RCT	Nivolumab + FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert ⁽¹⁾	
Verträglichkeit		
<i>Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung</i>		
	1. Datenschnitt	3. Datenschnitt
Jegliches UE		
PD-L1-positiv-Population	HR = 1,072 (0,938; 1,227), p = 0,3002	HR = 1,062 (0,929; 1,215), p = 0,3609
<i>Magenkarzinom-Teilpopulation</i>	<i>HR = 1,062 (0,924; 1,220), p = 0,4754</i>	<i>HR = 1,059 (0,922; 1,217), p = 0,4895</i>
<i>EAC-Teilpopulation</i>	<i>HR = 0,878 (0,605; 1,275), p = 0,5186</i>	<i>HR = 0,801 (0,552; 1,164), p = 0,2635</i>
UE Grad ≥ 3		
PD-L1-positiv-Population	HR = 1,092 (0,938; 1,270), p = 0,2431	HR = 1,103 (0,948; 1,282), p = 0,1942
<i>Magenkarzinom-Teilpopulation</i>	<i>HR = 1,062 (0,905; 1,246), p = 0,4569</i>	<i>HR = 1,075 (0,917; 1,261), p = 0,3675</i>
<i>EAC-Teilpopulation</i>	<i>HR = 1,084 (0,715; 1,646), p = 0,6890</i>	<i>HR = 1,079 (0,711; 1,637), p = 0,7082</i>
Schwerwiegende UE (SUE)		
PD-L1-positiv-Population	HR = 1,173 (0,971; 1,417), p = 0,0985	HR = 1,166 (0,968; 1,406), p = 0,1073
<i>Magenkarzinom-Teilpopulation</i>	<i>HR = 1,136 (0,928; 1,390), p = 0,2142</i>	<i>HR = 1,131 (0,926; 1,381), p = 0,2255</i>
<i>EAC-Teilpopulation</i>	<i>HR = 1,139 (0,702; 1,849), p = 0,6009</i>	<i>HR = 1,131 (0,697; 1,836), p = 0,6218</i>
Therapieabbruch wegen UE		
PD-L1-positiv-Population	HR = 1,350 (1,096; 1,664), p = 0,0046	HR = 1,390 (1,133; 1,705), p = 0,0015
<i>Magenkarzinom-Teilpopulation</i>	<i>HR = 1,425 (1,143; 1,777), p = 0,0015</i>	<i>HR = 1,469 (1,184; 1,821), p = 0,0004</i>
<i>EAC-Teilpopulation</i>	<i>HR = 0,908 (0,487; 1,693), p = 0,7574</i>	<i>HR = 0,954 (0,516; 1,764), p = 0,8773</i>

Endpunkt RCT	<p style="text-align: center;">Nivolumab + FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert⁽¹⁾</p>
<p>EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-G7 = Functional Assessment of Cancer Therapy-General, 7 Items; FACT-Ga = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FACT-GaCS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric Cancer Subscale; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MID = Minimal Important Difference; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = Visuelle Analogskala</p> <p>(1) 1. Datenschnitt mit Database Lock (DBL) im Juli 2020; 3. Datenschnitt mit DBL im Juli 2021.</p> <p>(2) Für den FACT-G7 wird aufgrund des Fehlens einer validierten MID und der vorgesehenen Änderung der Verfahrensordnung des G-BA bzgl. Responsekriterien das Responsekriterium mit 15 % der Skalenspannweite dargestellt. Die vier Subskalen des FACT-G werden hier nicht betrachtet.</p>	

Tabelle 3: Anzahl der Patienten unter Beobachtung zum Zeitpunkt des 1. und 3. Datenschnitts in CA209-649 (PD-L1-positiv-Population)

	Nivolumab + FOLFOX/ XELOX N = 468 n (%)	FOLFOX/ XELOX N = 465 n (%)	Gesamt N = 933 n (%)
1. Datenschnitt mit Database Lock (DBL) im Juli 2020			
Patienten mit max. 100 Tagen Follow-up (A)	77 (16,5)	30 (6,5)	107 (11,5)
Patienten mit max. 128 Tagen Follow-up (B)	81 (17,3)	32 (6,9)	113 (12,1)
Patienten im Überlebens-Follow-up (C)	154 (32,9)	102 (21,9)	256 (27,4)
3. Datenschnitt mit Database Lock (DBL) im Juli 2021			
Patienten mit max. 100 Tagen Follow-up (A)	18 (3,8)	14 (3,0)	32 (3,4)
Patienten mit max. 128 Tagen Follow-up (B)	22 (4,7)	14 (3,0)	36 (3,9)
Patienten im Überlebens-Follow-up (C)	103 (22,0)	53 (11,4)	156 (16,7)
Prozentualer Anteil auf Basis der behandelten Patienten.			
(A) Patienten, die noch in Behandlung sind oder die Behandlung weniger als 100 Tage vor dem Datenschnitt abgebrochen haben, aber noch am Leben sind und das Follow-up fortführen (Untergrenze der Spanne des Follow-ups)			
(B) Patienten, die noch in Behandlung sind oder die Behandlung weniger als 128 Tage vor dem Datenschnitt abgebrochen haben, aber noch am Leben sind und das Follow-up fortführen (Obergrenze der Spanne des Follow-ups)			
(C) Patienten, die noch in Behandlung sind oder die Behandlung beendet haben, aber noch am Leben sind und das Follow-up fortführen.			

Tabelle 4: Anzahl der Patienten unter Beobachtung zum Zeitpunkt des 1. und 3. Datenschnitts in CA209-649 (Magenkarzinom-Teilpopulation)

	Nivolumab + FOLFOX/ XELOX N = 413 n (%)	FOLFOX/ XELOX N = 406 n (%)	Gesamt N = 819 n (%)
1. Datenschnitt mit Database Lock (DBL) im Juli 2020			
Patienten mit max. 100 Tagen Follow-up (A)	69 (16,7)	27 (6,7)	96 (11,7)
Patienten mit max. 128 Tagen Follow-up (B)	73 (17,7)	29 (7,1)	102 (12,5)
Patienten im Überlebens-Follow-up (C)	137 (33,2)	86 (21,2)	223 (27,2)
3. Datenschnitt mit Database Lock (DBL) im Juli 2021			
Patienten mit max. 100 Tagen Follow-up (A)	17 (4,1)	12 (3,0)	29 (3,5)
Patienten mit max. 128 Tagen Follow-up (B)	21 (5,1)	12 (3,0)	33 (4,0)
Patienten im Überlebens-Follow-up (C)	92 (22,3)	45 (11,1)	137 (16,7)
Prozentualer Anteil auf Basis der behandelten Patienten.			
(A) Patienten, die noch in Behandlung sind oder die Behandlung weniger als 100 Tage vor dem Datenschnitt abgebrochen haben, aber noch am Leben sind und das Follow-up fortführen (Untergrenze der Spanne des Follow-ups)			
(B) Patienten, die noch in Behandlung sind oder die Behandlung weniger als 128 Tage vor dem Datenschnitt abgebrochen haben, aber noch am Leben sind und das Follow-up fortführen (Obergrenze der Spanne des Follow-ups)			
(C) Patienten, die noch in Behandlung sind oder die Behandlung beendet haben, aber noch am Leben sind und das Follow-up fortführen.			

Tabelle 5: Anzahl der Patienten unter Beobachtung zum Zeitpunkt des 1. und 3. Datenschnitts in CA209-649 (EAC-Teilpopulation)

	Nivolumab + FOLFOX/ XELOX N = 55 n (%)	FOLFOX/ XELOX N = 59 n (%)	Gesamt N = 114 n (%)
1. Datenschnitt mit Database Lock (DBL) im Juli 2020			
Patienten mit max. 100 Tagen Follow-up (A)	8 (14,5)	3 (5,1)	11 (9,6)
Patienten mit max. 128 Tagen Follow-up (B)	8 (14,5)	3 (5,1)	11 (9,6)
Patienten im Überlebens-Follow-up (C)	17 (30,9)	16 (27,1)	33 (28,9)
3. Datenschnitt mit Database Lock (DBL) im Juli 2021			
Patienten mit max. 100 Tagen Follow-up (A)	1 (1,8)	2 (3,4)	3 (2,6)
Patienten mit max. 128 Tagen Follow-up (B)	1 (1,8)	2 (3,4)	3 (2,6)
Patienten im Überlebens-Follow-up (C)	11 (20,0)	8 (13,6)	19 (16,7)
Prozentualer Anteil auf Basis der behandelten Patienten.			
(A) Patienten, die noch in Behandlung sind oder die Behandlung weniger als 100 Tage vor dem Datenschnitt abgebrochen haben, aber noch am Leben sind und das Follow-up fortführen (Untergrenze der Spanne des Follow-ups)			
(B) Patienten, die noch in Behandlung sind oder die Behandlung weniger als 128 Tage vor dem Datenschnitt abgebrochen haben, aber noch am Leben sind und das Follow-up fortführen (Obergrenze der Spanne des Follow-ups)			
(C) Patienten, die noch in Behandlung sind oder die Behandlung beendet haben, aber noch am Leben sind und das Follow-up fortführen.			

1.2.2 Endpunkte – CA209-649: 3. Datenschnitt

1.2.2.1 Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

Tabelle 6: Berücksichtigungsanteil des EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-649 (PD-L1-positiv-Population)

Berücksichtigungsanteil EQ-5D	Nivo+ FOLFOX/ XELOX	FOLFOX/ XELOX
	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾
Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn und mindestens einem Wert nach Studienbeginn	414/473 (87,5)	392/482 (81,3)
Patienten ohne Wert zu Studienbeginn	30/473 (6,3)	39/482 (8,1)
Patienten ohne Wert nach Studienbeginn	39/473 (8,2)	75/482 (15,6)
Woche 1 (Studienbeginn)	443/473 (93,7)	443/482 (91,9)
Woche 7	384/422 (91,0)	354/393 (90,1)
Woche 13	342/386 (88,6)	277/329 (84,2)
Woche 19	290/337 (86,1)	201/258 (77,9)
Woche 25	248/286 (86,7)	163/193 (84,5)
Woche 31	216/239 (90,4)	125/151 (82,8)
Woche 37	187/210 (89,0)	96/120 (80,0)
Woche 43	155/178 (87,1)	78/93 (83,9)
Woche 49	137/159 (86,2)	58/68 (85,3)
Woche 55	115/140 (82,1)	56/64 (87,5)
Woche 61	106/128 (82,8)	44/51 (86,3)
Woche 67	97/112 (86,6)	36/43 (83,7)

Berücksichtigungsanteil EQ-5D	Nivo+ FOLFOX/ XELOX	FOLFOX/ XELOX
	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾
Woche 73	82/97 (84,5)	32/37 (86,5)
Woche 79	70/90 (77,8)	25/28 (89,3)
Woche 85	66/81 (81,5)	23/26 (88,5)
Woche 91	63/74 (85,1)	22/25 (88,0)
Woche 97	60/70 (85,7)	19/21 (90,5)
Woche 103	52/60 (86,7)	17/19 (89,5)
Woche 109	18/20 (90,0)	15/17 (88,2)
Woche 115	16/19 (84,2)	14/15 (93,3)
Woche 121	13/16 (81,3)	12/14 (85,7)
Woche 127	11/12 (91,7)	12/13 (92,3)
Woche 133	8/11 (72,7)	8/10 (80,0)
Woche 139	7/9 (77,8)	7/8 (87,5)
Woche 145	5/6 (83,3)	8/8 (100,0)
Woche 151	5/6 (83,3)	8/8 (100,0)
Woche 157	5/5 (100,0)	4/6 (66,7)
Woche 163	4/4 (100,0)	4/4 (100,0)
Woche 169	4/4 (100,0)	2/4 (50,0)
Woche 175	4/4 (100,0)	1/1 (100,0)
Woche 181	4/4 (100,0)	1/1 (100,0)
Woche 187	3/3 (100,0)	0/1
Woche 193	1/1 (100,0)	N.A.

Berücksichtigungsanteil EQ-5D	Nivo+ FOLFOX/ XELOX	FOLFOX/ XELOX
	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾
Follow-Up 1	262/396 (66,2)	255/386 (66,1)
Follow-Up 2	147/258 (57,0)	152/240 (63,3)
Überlebens-Follow-Up 1	104/180 (57,8)	82/165 (49,7)
Überlebens-Follow-Up 2	65/126 (51,6)	49/107 (45,8)
Überlebens-Follow-Up 3	47/79 (59,5)	40/75 (53,3)
Überlebens-Follow-Up 4	30/56 (53,6)	27/53 (50,9)
Überlebens-Follow-Up 5	25/48 (52,1)	21/40 (52,5)
Überlebens-Follow-Up 6	14/29 (48,3)	19/30 (63,3)
Überlebens-Follow-Up 7	15/21 (71,4)	12/22 (54,5)
Überlebens-Follow-Up 8	11/12 (91,7)	6/11 (54,5)
Überlebens-Follow-Up 9	8/9 (88,9)	2/6 (33,3)
Überlebens-Follow-Up 10	4/4 (100,0)	1/3 (33,3)
Überlebens-Follow-Up 11	2/3 (66,7)	1/1 (100,0)
Überlebens-Follow-Up 12	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)
Überlebens-Follow-Up 13	N.A.	N.A.
EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions		
<p>(1) Die Erhebung des EQ-5D zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird erwartet, solange der Patient am Leben und in der Studie eingeschlossen ist (inklusive Follow-Up und Überlebens-Follow-Up).</p> <p>(2) Der Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird berechnet, indem die Anzahl der auswertbaren Patienten durch die Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung geteilt wird.</p>		

Tabelle 7: Berücksichtigungsanteil des EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-649 (Magenkarzinom-Teilpopulation)

Berücksichtigungsanteil EQ-5D	Nivo+ FOLFOX/ XELOX	FOLFOX/ XELOX
	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾
Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn und mindestens einem Wert nach Studienbeginn	370/417 (88,7)	344/420 (81,9)
Patienten ohne Wert zu Studienbeginn	21/417 (5,0)	32/420 (7,6)
Patienten ohne Wert nach Studienbeginn	32/417 (7,7)	63/420 (15,0)
Woche 1 (Studienbeginn)	396/417 (95,0)	388/420 (92,4)
Woche 7	342/374 (91,4)	312/341 (91,5)
Woche 13	311/342 (90,9)	245/286 (85,7)
Woche 19	263/301 (87,4)	179/226 (79,2)
Woche 25	223/256 (87,1)	151/176 (85,8)
Woche 31	196/214 (91,6)	117/140 (83,6)
Woche 37	174/188 (92,6)	89/111 (80,2)
Woche 43	139/159 (87,4)	74/88 (84,1)
Woche 49	123/143 (86,0)	54/63 (85,7)
Woche 55	106/127 (83,5)	52/59 (88,1)
Woche 61	95/116 (81,9)	41/46 (89,1)
Woche 67	88/102 (86,3)	33/40 (82,5)
Woche 73	77/90 (85,6)	30/35 (85,7)
Woche 79	69/84 (82,1)	23/26 (88,5)

Berücksichtigungsanteil EQ-5D	Nivo+ FOLFOX/ XELOX	FOLFOX/ XELOX
	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾
Woche 85	62/76 (81,6)	22/24 (91,7)
Woche 91	60/70 (85,7)	20/23 (87,0)
Woche 97	57/67 (85,1)	17/19 (89,5)
Woche 103	50/57 (87,7)	15/17 (88,2)
Woche 109	17/19 (89,5)	14/15 (93,3)
Woche 115	15/18 (83,3)	12/13 (92,3)
Woche 121	12/15 (80,0)	11/12 (91,7)
Woche 127	10/11 (90,9)	10/11 (90,9)
Woche 133	8/11 (72,7)	7/8 (87,5)
Woche 139	7/9 (77,8)	6/7 (85,7)
Woche 145	5/6 (83,3)	7/7 (100,0)
Woche 151	5/6 (83,3)	7/7 (100,0)
Woche 157	5/5 (100,0)	4/5 (80,0)
Woche 163	4/4 (100,0)	4/4 (100,0)
Woche 169	4/4 (100,0)	2/4 (50,0)
Woche 175	4/4 (100,0)	1/1 (100,0)
Woche 181	4/4 (100,0)	1/1 (100,0)
Woche 187	3/3 (100,0)	0/1
Woche 193	1/1 (100,0)	N.A.
Follow-Up 1	241/352 (68,5)	222/335 (66,3)
Follow-Up 2	134/228 (58,8)	135/207 (65,2)

Berücksichtigungsanteil EQ-5D	Nivo+ FOLFOX/ XELOX	FOLFOX/ XELOX
	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾
Überlebens-Follow-Up 1	95/155 (61,3)	72/141 (51,1)
Überlebens-Follow-Up 2	60/106 (56,6)	46/91 (50,5)
Überlebens-Follow-Up 3	42/66 (63,6)	38/63 (60,3)
Überlebens-Follow-Up 4	27/48 (56,3)	27/45 (60,0)
Überlebens-Follow-Up 5	20/41 (48,8)	20/33 (60,6)
Überlebens-Follow-Up 6	13/26 (50,0)	17/27 (63,0)
Überlebens-Follow-Up 7	14/19 (73,7)	11/19 (57,9)
Überlebens-Follow-Up 8	11/12 (91,7)	5/10 (50,0)
Überlebens-Follow-Up 9	8/9 (88,9)	2/6 (33,3)
Überlebens-Follow-Up 10	4/4 (100,0)	1/3 (33,3)
Überlebens-Follow-Up 11	2/3 (66,7)	1/1 (100,0)
Überlebens-Follow-Up 12	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)
Überlebens-Follow-Up 13	N.A.	N.A.
EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions		
<p>(1) Die Erhebung des EQ-5D zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird erwartet, solange der Patient am Leben und in der Studie eingeschlossen ist (inklusive Follow-Up und Überlebens-Follow-Up).</p> <p>(2) Der Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird berechnet, indem die Anzahl der auswertbaren Patienten durch die Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung geteilt wird.</p>		

Tabelle 8: Berücksichtigungsanteil des EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-649 (EAC-Teilpopulation)

Berücksichtigungsanteil EQ-5D	Nivo+ FOLFOX/ XELOX	FOLFOX/ XELOX
	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾
Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn und mindestens einem Wert nach Studienbeginn	44/56 (78,6)	48/62 (77,4)
Patienten ohne Wert zu Studienbeginn	9/56 (16,1)	7/62 (11,3)
Patienten ohne Wert nach Studienbeginn	7/56 (12,5)	12/62 (19,4)
Woche 1 (Studienbeginn)	47/56 (83,9)	55/62 (88,7)
Woche 7	42/48 (87,5)	42/52 (80,8)
Woche 13	31/44 (70,5)	32/43 (74,4)
Woche 19	27/36 (75,0)	22/32 (68,8)
Woche 25	25/30 (83,3)	12/17 (70,6)
Woche 31	20/25 (80,0)	8/11 (72,7)
Woche 37	13/22 (59,1)	7/9 (77,8)
Woche 43	16/19 (84,2)	4/5 (80,0)
Woche 49	14/16 (87,5)	4/5 (80,0)
Woche 55	9/13 (69,2)	4/5 (80,0)
Woche 61	11/12 (91,7)	3/5 (60,0)
Woche 67	9/10 (90,0)	3/3 (100,0)
Woche 73	5/7 (71,4)	2/2 (100,0)
Woche 79	1/6 (16,7)	2/2 (100,0)

Berücksichtigungsanteil EQ-5D	Nivo+ FOLFOX/ XELOX	FOLFOX/ XELOX
	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾
Woche 85	4/5 (80,0)	1/2 (50,0)
Woche 91	3/4 (75,0)	2/2 (100,0)
Woche 97	3/3 (100,0)	2/2 (100,0)
Woche 103	2/3 (66,7)	2/2 (100,0)
Woche 109	1/1 (100,0)	1/2 (50,0)
Woche 115	1/1 (100,0)	2/2 (100,0)
Woche 121	1/1 (100,0)	1/2 (50,0)
Woche 127	1/1 (100,0)	2/2 (100,0)
Woche 133	N.A.	1/2 (50,0)
Woche 139	N.A.	1/1 (100,0)
Woche 145	N.A.	1/1 (100,0)
Woche 151	N.A.	1/1 (100,0)
Woche 157	N.A.	0/1
Follow-Up 1	20/44 (45,5)	31/51 (60,8)
Follow-Up 2	14/30 (46,7)	16/33 (48,5)
Überlebens-Follow-Up 1	8/25 (32,0)	10/24 (41,7)
Überlebens-Follow-Up 2	6/20 (30,0)	3/16 (18,8)
Überlebens-Follow-Up 3	5/13 (38,5)	2/12 (16,7)
Überlebens-Follow-Up 4	3/8 (37,5)	1/8 (12,5)
Überlebens-Follow-Up 5	4/7 (57,1)	1/7 (14,3)
Überlebens-Follow-Up 6	1/3 (33,3)	2/3 (66,7)

Berücksichtigungsanteil EQ-5D	Nivo+ FOLFOX/ XELOX	FOLFOX/ XELOX
	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾
Überlebens-Follow-Up 7	1/2 (50,0)	1/3 (33,3)
Überlebens-Follow-Up 8	N.A.	1/1 (100,0)
EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; N.A. = nicht anwendbar		
(1) Die Erhebung des EQ-5D zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird erwartet, solange der Patient am Leben und in der Studie eingeschlossen ist (inklusive Follow-Up und Überlebens-Follow-Up).		
(2) Der Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird berechnet, indem die Anzahl der auswertbaren Patienten durch die Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung geteilt wird.		

Tabelle 9: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-649 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung über den gesamten Beobachtungszeitraum (PD-L1-positiv-Population)

	Nivo+ FOLFOX/ XELOX				FOLFOX/ XELOX				Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX		
EQ-5D	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	HR ⁽³⁾ (95 %-KI)	p-Wert ⁽⁴⁾	AD in Monaten
EQ-5D-VAS 15 mm	414	116 (28,0)	298 (72,0)	36,70 (27,07; N.A.)	392	137 (34,9)	255 (65,1)	19,29 (14,32; 23,29)	0,650 (0,505; 0,837)	0,0002	17,41

AD = Absolute Differenz; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; IRT = Interactive Response Technology; KI = Konfidenzintervall; Nivo = Nivolumab; VAS = visueller Analogskalenwert

- (1) Anzahl der Patienten.
- (2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
- (3) Cox-Modell stratifiziert nach PD-L1-Expression der Tumorzellen (≥ 1 % vs. < 1 % inkl. nicht quantifizierbar), Region (Asien vs. Nordamerika vs. Rest der Welt), ECOG Performance Status (0 vs. 1) und Chemotherapieregime (XELOX vs. FOLFOX) lt. IRT mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.
- (4) Log-rank Test stratifiziert nach PD-L1-Expression der Tumorzellen (≥ 1 % vs. < 1 % inkl. nicht quantifizierbar), Region (Asien vs. Nordamerika vs. Rest der Welt), ECOG Performance Status (0 vs. 1) und Chemotherapieregime (XELOX vs. FOLFOX) lt. IRT.

Tabelle 10: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-649 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung über den gesamten Beobachtungszeitraum (Magenkarzinom-Teilpopulation)

		Nivo+ FOLFOX/ XELOX			FOLFOX/ XELOX			Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX			
EQ-5D	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	HR ⁽³⁾ (95 %-KI)	p-Wert ⁽⁴⁾	AD in Monaten
EQ-5D-VAS 15 mm	370	109 (29,5)	261 (70,5)	36,70 (26,28; N.A.)	344	120 (34,9)	224 (65,1)	19,29 (14,52; 25,36)	0,657 (0,506; 0,852)	0,0008	17,41

AD = Absolute Differenz; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; VAS = visueller Analogskalenwert

(1) Anzahl der Patienten.
(2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
(3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.
(4) Unstratifizierter Log-rank Test.

Tabelle 11: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-649 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung über den gesamten Beobachtungszeitraum (EAC-Teilpopulation)

		Nivo+ FOLFOX/ XELOX			FOLFOX/ XELOX			Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX			
EQ-5D	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	HR ⁽³⁾ (95 %-KI)	p-Wert ⁽⁴⁾	AD in Monaten
EQ-5D-VAS 15 mm	44	7 (15,9)	37 (84,1)	N.A. (15,93; N.A.)	48	17 (35,4)	31 (64,6)	12,45 (7,85; 35,81)	0,352 (0,142; 0,872)	0,0084	N.A.

AD = Absolute Differenz; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; VAS = visueller Analogskalenwert

(1) Anzahl der Patienten.
 (2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
 (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.
 (4) Unstratifizierter Log-rank Test.

1.2.2.2 Endpunkte Lebensqualität

Tabelle 12: Berücksichtigungsanteil des FACT-Ga-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-649 (PD-L1-positiv-Population)

Berücksichtigungsanteil FACT-Ga	Nivo+ FOLFOX/ XELOX	FOLFOX/ XELOX
	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung ⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %) ⁽²⁾	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung ⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %) ⁽²⁾
Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn und mindestens einem Wert nach Studienbeginn	387/473 (81,8)	354/482 (73,4)

Berücksichtigungsanteil FACT-Ga	Nivo+ FOLFOX/ XELOX	FOLFOX/ XELOX
	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾
Patienten ohne Wert zu Studienbeginn	35/473 (7,4)	48/482 (10,0)
Patienten ohne Wert nach Studienbeginn	64/473 (13,5)	108/482 (22,4)
Woche 1 (Studienbeginn)	438/473 (92,6)	434/482 (90,0)
Woche 7	381/422 (90,3)	353/393 (89,8)
Woche 13	339/386 (87,8)	272/329 (82,7)
Woche 19	290/337 (86,1)	201/258 (77,9)
Woche 25	249/286 (87,1)	163/193 (84,5)
Woche 31	213/239 (89,1)	122/151 (80,8)
Woche 37	186/210 (88,6)	96/120 (80,0)
Woche 43	153/178 (86,0)	77/93 (82,8)
Woche 49	137/159 (86,2)	56/68 (82,4)
Woche 55	115/140 (82,1)	55/64 (85,9)
Woche 61	104/128 (81,3)	44/51 (86,3)
Woche 67	95/112 (84,8)	36/43 (83,7)
Woche 73	80/97 (82,5)	31/37 (83,8)
Woche 79	70/90 (77,8)	25/28 (89,3)
Woche 85	67/81 (82,7)	23/26 (88,5)
Woche 91	64/74 (86,5)	22/25 (88,0)
Woche 97	59/70 (84,3)	19/21 (90,5)

Berücksichtigungsanteil FACT-Ga	Nivo+ FOLFOX/ XELOX	FOLFOX/ XELOX
	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾
Woche 103	52/60 (86,7)	17/19 (89,5)
Woche 109	18/20 (90,0)	15/17 (88,2)
Woche 115	16/19 (84,2)	14/15 (93,3)
Woche 121	13/16 (81,3)	12/14 (85,7)
Woche 127	11/12 (91,7)	12/13 (92,3)
Woche 133	9/11 (81,8)	8/10 (80,0)
Woche 139	7/9 (77,8)	7/8 (87,5)
Woche 145	5/6 (83,3)	8/8 (100,0)
Woche 151	5/6 (83,3)	8/8 (100,0)
Woche 157	5/5 (100,0)	4/6 (66,7)
Woche 163	4/4 (100,0)	4/4 (100,0)
Woche 169	4/4 (100,0)	2/4 (50,0)
Woche 175	4/4 (100,0)	1/1 (100,0)
Woche 181	4/4 (100,0)	1/1 (100,0)
Woche 187	3/3 (100,0)	0/1
Woche 193	1/1 (100,0)	N.A.
Follow-Up 1	252/396 (63,6)	246/386 (63,7)
Follow-Up 2	146/258 (56,6)	143/240 (59,6)
Überlebens-Follow-Up 1	100/180 (55,6)	77/165 (46,7)
Überlebens-Follow-Up 2	65/126 (51,6)	45/107 (42,1)

Berücksichtigungsanteil FACT-Ga	Nivo+ FOLFOX/ XELOX	FOLFOX/ XELOX
	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾
Überlebens-Follow-Up 3	44/79 (55,7)	35/75 (46,7)
Überlebens-Follow-Up 4	31/56 (55,4)	25/53 (47,2)
Überlebens-Follow-Up 5	24/48 (50,0)	20/40 (50,0)
Überlebens-Follow-Up 6	13/29 (44,8)	18/30 (60,0)
Überlebens-Follow-Up 7	14/21 (66,7)	13/22 (59,1)
Überlebens-Follow-Up 8	10/12 (83,3)	6/11 (54,5)
Überlebens-Follow-Up 9	8/9 (88,9)	2/6 (33,3)
Überlebens-Follow-Up 10	4/4 (100,0)	1/3 (33,3)
Überlebens-Follow-Up 11	2/3 (66,7)	1/1 (100,0)
Überlebens-Follow-Up 12	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)
Überlebens-Follow-Up 13	N.A.	N.A.
<p>FACT-Ga = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FACT-GaCS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric Cancer Subscale</p> <p>(1) Die Erhebung der FACT-Ga zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird erwartet, solange der Patient am Leben ist und unter der Studientherapie ist. Die Angaben zum Follow-Up und Überlebens-Follow-Up beziehen sich auf die Subskala FACT-GaCS, da für diese FACT-Subskala eine Erhebung auch zu diesen Erhebungszeitpunkten erwartet wird.</p> <p>(2) Der Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird berechnet, indem die Anzahl der auswertbaren Patienten durch die Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung geteilt wird.</p>		

Tabelle 13: Berücksichtigungsanteil des FACT-Ga-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-649 (Magenkarzinom-Teilpopulation)

Berücksichtigungsanteil FACT-Ga	Nivo+ FOLFOX/ XELOX	FOLFOX/ XELOX
	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾
Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn und mindestens einem Wert nach Studienbeginn	349/417 (83,7)	312/420 (74,3)
Patienten ohne Wert zu Studienbeginn	25/417 (6,0)	38/420 (9,0)
Patienten ohne Wert nach Studienbeginn	52/417 (12,5)	91/420 (21,7)
Woche 1 (Studienbeginn)	392/417 (94,0)	382/420 (91,0)
Woche 7	341/374 (91,2)	312/341 (91,5)
Woche 13	306/342 (89,5)	240/286 (83,9)
Woche 19	263/301 (87,4)	179/226 (79,2)
Woche 25	225/256 (87,9)	150/176 (85,2)
Woche 31	194/214 (90,7)	114/140 (81,4)
Woche 37	174/188 (92,6)	89/111 (80,2)
Woche 43	136/159 (85,5)	73/88 (83,0)
Woche 49	124/143 (86,7)	53/63 (84,1)
Woche 55	106/127 (83,5)	52/59 (88,1)
Woche 61	93/116 (80,2)	41/46 (89,1)
Woche 67	86/102 (84,3)	33/40 (82,5)
Woche 73	75/90 (83,3)	29/35 (82,9)

Berücksichtigungsanteil FACT-Ga	Nivo+ FOLFOX/ XELOX	FOLFOX/ XELOX
	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾
Woche 79	69/84 (82,1)	23/26 (88,5)
Woche 85	63/76 (82,9)	22/24 (91,7)
Woche 91	61/70 (87,1)	20/23 (87,0)
Woche 97	56/67 (83,6)	17/19 (89,5)
Woche 103	50/57 (87,7)	15/17 (88,2)
Woche 109	17/19 (89,5)	14/15 (93,3)
Woche 115	15/18 (83,3)	12/13 (92,3)
Woche 121	12/15 (80,0)	11/12 (91,7)
Woche 127	10/11 (90,9)	10/11 (90,9)
Woche 133	9/11 (81,8)	7/8 (87,5)
Woche 139	7/9 (77,8)	6/7 (85,7)
Woche 145	5/6 (83,3)	7/7 (100,0)
Woche 151	5/6 (83,3)	7/7 (100,0)
Woche 157	5/5 (100,0)	4/5 (80,0)
Woche 163	4/4 (100,0)	4/4 (100,0)
Woche 169	4/4 (100,0)	2/4 (50,0)
Woche 175	4/4 (100,0)	1/1 (100,0)
Woche 181	4/4 (100,0)	1/1 (100,0)
Woche 187	3/3 (100,0)	0/1
Woche 193	1/1 (100,0)	N.A.

Berücksichtigungsanteil FACT-Ga	Nivo+ FOLFOX/ XELOX	FOLFOX/ XELOX
	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾
Follow-Up 1	236/352 (67,0)	216/335 (64,5)
Follow-Up 2	133/228 (58,3)	128/207 (61,8)
Überlebens-Follow-Up 1	92/155 (59,4)	67/141 (47,5)
Überlebens-Follow-Up 2	59/106 (55,7)	42/91 (46,2)
Überlebens-Follow-Up 3	39/66 (59,1)	34/63 (54,0)
Überlebens-Follow-Up 4	28/48 (58,3)	24/45 (53,3)
Überlebens-Follow-Up 5	20/41 (48,8)	19/33 (57,6)
Überlebens-Follow-Up 6	12/26 (46,2)	16/27 (59,3)
Überlebens-Follow-Up 7	13/19 (68,4)	12/19 (63,2)
Überlebens-Follow-Up 8	10/12 (83,3)	5/10 (50,0)
Überlebens-Follow-Up 9	8/9 (88,9)	2/6 (33,3)
Überlebens-Follow-Up 10	4/4 (100,0)	1/3 (33,3)
Überlebens-Follow-Up 11	2/3 (66,7)	1/1 (100,0)
Überlebens-Follow-Up 12	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)
Überlebens-Follow-Up 13	N.A.	N.A.
<p>FACT-Ga = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FACT-GaCS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric Cancer Subscale</p> <p>(1) Die Erhebung der FACT-Ga zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird erwartet, solange der Patient am Leben ist und unter der Studientherapie ist. Die Angaben zum Follow-Up und Überlebens-Follow-Up beziehen sich auf die Subskala FACT-GaCS, da für diese FACT-Subskala eine Erhebung auch zu diesen Erhebungszeitpunkten erwartet wird.</p> <p>(2) Der Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird berechnet, indem die Anzahl der auswertbaren Patienten durch die Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung geteilt wird.</p>		

Tabelle 14: Berücksichtigungsanteil des FACT-Ga-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-649 (EAC-Teilpopulation)

Berücksichtigungsanteil FACT-Ga	Nivo+ FOLFOX/ XELOX	FOLFOX/ XELOX
	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾
Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn und mindestens einem Wert nach Studienbeginn	38/56 (67,9)	42/62 (67,7)
Patienten ohne Wert zu Studienbeginn	10/56 (17,9)	10/62 (16,1)
Patienten ohne Wert nach Studienbeginn	12/56 (21,4)	17/62 (27,4)
Woche 1 (Studienbeginn)	46/56 (82,1)	52/62 (83,9)
Woche 7	40/48 (83,3)	41/52 (78,8)
Woche 13	33/44 (75,0)	32/43 (74,4)
Woche 19	27/36 (75,0)	22/32 (68,8)
Woche 25	24/30 (80,0)	13/17 (76,5)
Woche 31	19/25 (76,0)	8/11 (72,7)
Woche 37	12/22 (54,5)	7/9 (77,8)
Woche 43	17/19 (89,5)	4/5 (80,0)
Woche 49	13/16 (81,3)	3/5 (60,0)
Woche 55	9/13 (69,2)	3/5 (60,0)
Woche 61	11/12 (91,7)	3/5 (60,0)
Woche 67	9/10 (90,0)	3/3 (100,0)
Woche 73	5/7 (71,4)	2/2 (100,0)
Woche 79	1/6 (16,7)	2/2 (100,0)

Berücksichtigungsanteil FACT-Ga	Nivo+ FOLFOX/ XELOX	FOLFOX/ XELOX
	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾
Woche 85	4/5 (80,0)	1/2 (50,0)
Woche 91	3/4 (75,0)	2/2 (100,0)
Woche 97	3/3 (100,0)	2/2 (100,0)
Woche 103	2/3 (66,7)	2/2 (100,0)
Woche 109	1/1 (100,0)	1/2 (50,0)
Woche 115	1/1 (100,0)	2/2 (100,0)
Woche 121	1/1 (100,0)	1/2 (50,0)
Woche 127	1/1 (100,0)	2/2 (100,0)
Woche 133	N.A.	1/2 (50,0)
Woche 139	N.A.	1/1 (100,0)
Woche 145	N.A.	1/1 (100,0)
Woche 151	N.A.	1/1 (100,0)
Woche 157	N.A.	0/1
Follow-Up 1	16/44 (36,4)	30/51 (58,8)
Follow-Up 2	13/30 (43,3)	15/33 (45,5)
Überlebens-Follow-Up 1	8/25 (32,0)	10/24 (41,7)
Überlebens-Follow-Up 2	6/20 (30,0)	3/16 (18,8)
Überlebens-Follow-Up 3	5/13 (38,5)	1/12 (8,3)
Überlebens-Follow-Up 4	3/8 (37,5)	1/8 (12,5)
Überlebens-Follow-Up 5	4/7 (57,1)	1/7 (14,3)
Überlebens-Follow-Up 6	1/3 (33,3)	2/3 (66,7)

Berücksichtigungsanteil FACT-Ga	Nivo+ FOLFOX/ XELOX	FOLFOX/ XELOX
	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾
Überlebens-Follow-Up 7	1/2 (50,0)	1/3 (33,3)
Überlebens-Follow-Up 8	N.A.	1/1 (100,0)
<p>FACT-Ga = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FACT-GaCS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric Cancer Subscale; N.A. = nicht anwendbar</p> <p>(1) Die Erhebung der FACT-Ga zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird erwartet, solange der Patient am Leben ist und unter der Studientherapie ist. Die Angaben zum Follow-Up und Überlebens-Follow-Up beziehen sich auf die Subskala FACT-GaCS, da für diese FACT-Subskala eine Erhebung auch zu diesen Erhebungszeitpunkten erwartet wird.</p> <p>(2) Der Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird berechnet, indem die Anzahl der auswertbaren Patienten durch die Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung geteilt wird.</p>		

Tabelle 15: Ergebnisse für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-Ga aus CA209-649 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung während der Therapiephase (PD-L1-positiv-Population)

FACT-Ga	Nivo+ FOLFOX/ XELOX				FOLFOX/ XELOX				Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX		
	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignissen (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignissen (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	HR ⁽³⁾ (95 %-KI)	p-Wert ⁽⁴⁾	AD in Monaten
FACT-Ga MID 15,1	387	72 (18,6)	315 (81,4)	N.A. (N.A.; N.A.)	354	80 (22,6)	274 (77,4)	N.A. (15,80; N.A.)	0,565 (0,407; 0,784)	0,0013	N.A.
FACT-G MID 7,8	388	108 (27,8)	280 (72,2)	N.A. (22,08; N.A.)	355	114 (32,1)	241 (67,9)	15,80 (10,45; N.A.)	0,611 (0,466; 0,802)	0,0009	N.A.
PWB MID 3	393	129 (32,8)	264 (67,2)	42,81 (16,23; N.A.)	359	126 (35,1)	233 (64,9)	13,86 (9,72; 19,55)	0,698 (0,542; 0,898)	0,0091	28,95
SWB MID 3	393	112 (28,5)	281 (71,5)	23,72 (20,76; N.A.)	359	102 (28,4)	257 (71,6)	15,54 (11,07; N.A.)	0,704 (0,534; 0,929)	0,0144	8,18
EWB MID 3	389	82 (21,1)	307 (78,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	358	81 (22,6)	277 (77,4)	28,75 (15,80; N.A.)	0,667 (0,485; 0,917)	0,0203	N.A.
FWB MID 3	389	113 (29,0)	276 (71,0)	23,52 (20,73; N.A.)	358	126 (35,2)	232 (64,8)	16,43 (10,45; 30,42)	0,574 (0,440; 0,749)	<0,0001	7,09

	Nivo+ FOLFOX/ XELOX				FOLFOX/ XELOX				Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX		
FACT-Ga	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	HR ⁽³⁾ (95 %-KI)	p-Wert ⁽⁴⁾	AD in Monaten

AD = Absolute Differenz; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EWB = emotionales Wohlbefinden; FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Ga = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FWB = funktionales Wohlbefinden; HR = Hazard Ratio; IRT = Interactive Response Technology; KI = Konfidenzintervall; MID = Minimal Important Difference; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; PWB = körperliches Wohlbefinden; SWB = soziales Wohlbefinden

- (1) Anzahl der Patienten.
- (2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
- (3) Cox-Modell stratifiziert nach PD-L1-Expression der Tumorzellen (≥ 1 % vs. < 1 % inkl. nicht quantifizierbar), Region (Asien vs. Nordamerika vs. Rest der Welt), ECOG Performance Status (0 vs. 1) und Chemotherapieregime (XELOX vs. FOLFOX) lt. IRT mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.
- (4) Log-rank Test stratifiziert nach PD-L1-Expression der Tumorzellen (≥ 1 % vs. < 1 % inkl. nicht quantifizierbar), Region (Asien vs. Nordamerika vs. Rest der Welt), ECOG Performance Status (0 vs. 1) und Chemotherapieregime (XELOX vs. FOLFOX) lt. IRT.

Tabelle 16: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-GaCS aus CA209-649 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung über den gesamten Beobachtungszeitraum (PD-L1-positiv-Population)

FACT-Ga	Nivo+ FOLFOX/ XELOX				FOLFOX/ XELOX				Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX		
	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	HR ⁽³⁾ (95 %-KI)	p-Wert ⁽⁴⁾	AD in Monaten
FACT-GaCS MID 8,2	417	102 (24,5)	315 (75,5)	41,92 (34,04; N.A.)	393	133 (33,8)	260 (66,2)	21,75 (15,64; 26,48)	0,549 (0,420; 0,716)	<0,0001	20,17

AD = Absolute Differenz; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FACT-Ga = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FACT-GaCS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric Cancer Subscale; HR = Hazard Ratio; IRT = Interactive Response Technology; KI = Konfidenzintervall; MID = Minimal Important Difference; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1

(1) Anzahl der Patienten.
(2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
(3) Cox-Modell stratifiziert nach PD-L1-Expression der Tumorzellen (≥ 1 % vs. < 1 % inkl. nicht quantifizierbar), Region (Asien vs. Nordamerika vs. Rest der Welt), ECOG Performance Status (0 vs. 1) und Chemotherapieregime (XELOX vs. FOLFOX) lt. IRT mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.
(4) Log-rank Test stratifiziert nach PD-L1-Expression der Tumorzellen (≥ 1 % vs. < 1 % inkl. nicht quantifizierbar), Region (Asien vs. Nordamerika vs. Rest der Welt), ECOG Performance Status (0 vs. 1) und Chemotherapieregime (XELOX vs. FOLFOX) lt. IRT.

Tabelle 17: Ergebnisse für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-Ga aus CA209-649 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung während der Therapiephase (Magenkarzinom-Teilpopulation)

		Nivo+ FOLFOX/ XELOX			FOLFOX/ XELOX			Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX			
FACT-Ga	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	HR ⁽³⁾ (95 %-KI)	p-Wert ⁽⁴⁾	AD in Monaten
FACT-Ga MID 15,1	349	67 (19,2)	282 (80,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	312	71 (22,8)	241 (77,2)	N.A. (15,80; N.A.)	0,596 (0,425; 0,835)	0,0031	N.A.
FACT-G MID 7,8	349	97 (27,8)	252 (72,2)	N.A. (22,08; N.A.)	312	102 (32,7)	210 (67,3)	15,80 (10,45; N.A.)	0,604 (0,456; 0,800)	0,0006	N.A.
PWB MID 3	353	116 (32,9)	237 (67,1)	42,81 (16,23; N.A.)	315	108 (34,3)	207 (65,7)	15,54 (10,38; N.A.)	0,692 (0,531; 0,902)	0,0089	27,27
SWB MID 3	352	99 (28,1)	253 (71,9)	23,72 (19,58; N.A.)	315	92 (29,2)	223 (70,8)	15,54 (11,04; N.A.)	0,686 (0,515; 0,914)	0,0121	8,18
EWB MID 3	349	74 (21,2)	275 (78,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	315	75 (23,8)	240 (76,2)	28,75 (15,80; N.A.)	0,637 (0,461; 0,882)	0,0077	N.A.
FWB MID 3	349	103 (29,5)	246 (70,5)	23,52 (20,73; N.A.)	314	112 (35,7)	202 (64,3)	16,43 (10,45; 30,42)	0,582 (0,444; 0,763)	0,0002	7,09

AD = Absolute Differenz; EWB = emotionales Wohlbefinden; FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Ga = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FWB = funktionales Wohlbefinden; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MID = Minimal Important Difference; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; PWB = körperliches Wohlbefinden; SWB = soziales Wohlbefinden

- (1) Anzahl der Patienten.
- (2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
- (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.
- (4) Unstratifizierter Log-rank Test.

Tabelle 18: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-GaCS aus CA209-649 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung über den gesamten Beobachtungszeitraum (Magenkarzinom-Teilpopulation)

			Nivo+ FOLFOX/ XELOX			FOLFOX/ XELOX			Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX		
FACT-Ga	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	HR ⁽³⁾ (95 %-KI)	p-Wert ⁽⁴⁾	AD in Monaten
FACT-GaCS MID 8,2	375	94 (25,1)	281 (74,9)	41,92 (34,04; N.A.)	345	119 (34,5)	226 (65,5)	21,75 (15,93; 26,61)	0,539 (0,411; 0,708)	<0,0001	20,17

AD = Absolute Differenz; FACT-Ga = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FACT-GaCS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric Cancer Subscale; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MID = Minimal Important Difference; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab

- (1) Anzahl der Patienten.
- (2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
- (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.
- (4) Unstratifizierter Log-rank Test.

Tabelle 19: Ergebnisse für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-Ga aus CA209-649 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung während der Therapiephase (EAC-Teilpopulation)

		Nivo+ FOLFOX/ XELOX				FOLFOX/ XELOX			Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX		
FACT-Ga	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	HR ⁽³⁾ (95 %-KI)	p-Wert ⁽⁴⁾	AD in Monaten
FACT-Ga MID 15,1	38	5 (13,2)	33 (86,8)	N.A. (15,97; N.A.)	42	9 (21,4)	33 (78,6)	N.A. (5,22; N.A.)	0,468 (0,154; 1,429)	0,1456	N.A.
FACT-G MID 7,8	39	11 (28,2)	28 (71,8)	15,97 (9,99; N.A.)	43	12 (27,9)	31 (72,1)	N.A. (4,86; N.A.)	0,668 (0,283; 1,575)	0,4387	N.A.
PWB MID 3	40	13 (32,5)	27 (67,5)	N.A. (5,91; N.A.)	44	18 (40,9)	26 (59,1)	5,65 (4,17; N.A.)	0,616 (0,297; 1,279)	0,1502	N.A.
SWB MID 3	41	13 (31,7)	28 (68,3)	N.A. (7,16; N.A.)	44	10 (22,7)	34 (77,3)	N.A. (5,55; N.A.)	0,962 (0,408; 2,268)	0,8513	N.A.
EWB MID 3	40	8 (20,0)	32 (80,0)	N.A. (9,99; N.A.)	43	6 (14,0)	37 (86,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,919 (0,307; 2,746)	0,9366	N.A.
FWB MID 3	40	10 (25,0)	30 (75,0)	20,76 (10,84; N.A.)	44	14 (31,8)	30 (68,2)	13,83 (5,22; N.A.)	0,476 (0,196; 1,158)	0,1289	6,93

AD = Absolute Differenz; EWB = emotionales Wohlbefinden; FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Ga = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FWB = funktionales Wohlbefinden; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MID = Minimal Important Difference; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; PWB = körperliches Wohlbefinden; SWB = soziales Wohlbefinden

(1) Anzahl der Patienten.

(2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.

(3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.

(4) Unstratifizierter Log-rank Test.

Tabelle 20: für den Endpunkt gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-GaCS aus CA209-649 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung über den gesamten Beobachtungszeitraum (EAC-Teilpopulation)

			Nivo+ FOLFOX/ XELOX			FOLFOX/ XELOX			Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX		
FACT-Ga	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	HR ⁽³⁾ (95 %-KI)	p-Wert ⁽⁴⁾	AD in Monaten
FACT-GaCS MID 8,2	42	8 (19,0)	34 (81,0)	31,54 (21,68; N.A.)	48	14 (29,2)	34 (70,8)	22,97 (7,85; N.A.)	0,481 (0,198; 1,168)	0,0733	8,57

AD = Absolute Differenz; FACT-Ga = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FACT-GaCS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric Cancer Subscale; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MID = Minimal Important Difference; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab

(1) Anzahl der Patienten.
(2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
(3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.
(4) Unstratifizierter Log-rank Test.

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 21: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-Ga aus CA209-649 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung während der Therapiephase (PD-L1-positiv-Population)

		Nivo+ FOLFOX/ XELOX			FOLFOX/ XELOX			Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX			
FACT-Ga	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	HR ⁽³⁾ (95 %-KI)	p-Wert ⁽⁴⁾	AD in Monaten
FACT-Ga MID 10,4	387	92 (23,8)	295 (76,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	354	99 (28,0)	255 (72,0)	21,03 (15,21; N.A.)	0,604 (0,451; 0,810)	0,0015	N.A.
FACT-G MID 5,2	388	127 (32,7)	261 (67,3)	23,52 (15,97; N.A.)	355	130 (36,6)	225 (63,4)	14,06 (9,72; 21,03)	0,641 (0,498; 0,826)	0,0011	9,46
PWB MID 2	393	150 (38,2)	243 (61,8)	22,08 (13,83; N.A.)	359	169 (47,1)	190 (52,9)	8,21 (5,62; 11,04)	0,609 (0,485; 0,764)	<0,0001	13,87
SWB MID 2	393	149 (37,9)	244 (62,1)	16,59 (13,83; 22,11)	359	142 (39,6)	217 (60,4)	9,79 (8,02; 15,54)	0,719 (0,566; 0,914)	0,0071	6,80
EWB MID 2	389	112 (28,8)	277 (71,2)	N.A. (20,73; N.A.)	358	99 (27,7)	259 (72,3)	28,75 (13,90; N.A.)	0,731 (0,552; 0,969)	0,0416	N.A.
FWB MID 2	389	131 (33,7)	258 (66,3)	22,51 (17,74; N.A.)	358	141 (39,4)	217 (60,6)	12,55 (8,15; 21,03)	0,656 (0,512; 0,840)	0,0011	9,96

		Nivo+ FOLFOX/ XELOX			FOLFOX/ XELOX			Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX			
FACT-Ga	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	HR ⁽³⁾ (95 %-KI)	p-Wert ⁽⁴⁾	AD in Monaten
<p>AD = Absolute Differenz; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EWB = emotionales Wohlbefinden; FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Ga = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FWB = funktionales Wohlbefinden; HR = Hazard Ratio; IRT = Interactive Response Technology; KI = Konfidenzintervall; MID = Minimal Important Difference; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; PWB = körperliches Wohlbefinden; SWB = soziales Wohlbefinden</p> <p>(1) Anzahl der Patienten. (2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet. (3) Cox-Modell stratifiziert nach PD-L1-Expression der Tumorzellen (≥ 1 % vs. < 1 % inkl. nicht quantifizierbar), Region (Asien vs. Nordamerika vs. Rest der Welt), ECOG Performance Status (0 vs. 1) und Chemotherapieregime (XELOX vs. FOLFOX) lt. IRT mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate. (4) Log-rank Test stratifiziert nach PD-L1-Expression der Tumorzellen (≥ 1 % vs. < 1 % inkl. nicht quantifizierbar), Region (Asien vs. Nordamerika vs. Rest der Welt), ECOG Performance Status (0 vs. 1) und Chemotherapieregime (XELOX vs. FOLFOX) lt. IRT.</p>											

Tabelle 22: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-GaCS aus CA209-649 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung über den gesamten Beobachtungszeitraum (PD-L1-positiv-Population)

FACT-Ga	Nivo+ FOLFOX/ XELOX				FOLFOX/ XELOX				Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX		
	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	HR ⁽³⁾ (95 %-KI)	p-Wert ⁽⁴⁾	AD in Monaten
FACT-GaCS MID 5,9	417	125 (30,0)	292 (70,0)	34,04 (23,95; N.A.)	393	158 (40,2)	235 (59,8)	16,62 (13,86; 19,88)	0,572 (0,449; 0,728)	<0,0001	17,42

AD = Absolute Differenz; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FACT-Ga = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FACT-GaCS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric Cancer Subscale; HR = Hazard Ratio; IRT = Interactive Response Technology; KI = Konfidenzintervall; MID = Minimal Important Difference; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1

- (1) Anzahl der Patienten.
- (2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
- (3) Cox-Modell stratifiziert nach PD-L1-Expression der Tumorzellen (≥ 1 % vs. < 1 % inkl. nicht quantifizierbar), Region (Asien vs. Nordamerika vs. Rest der Welt), ECOG Performance Status (0 vs. 1) und Chemotherapieregime (XELOX vs. FOLFOX) lt. IRT mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.
- (4) Log-rank Test stratifiziert nach PD-L1-Expression der Tumorzellen (≥ 1 % vs. < 1 % inkl. nicht quantifizierbar), Region (Asien vs. Nordamerika vs. Rest der Welt), ECOG Performance Status (0 vs. 1) und Chemotherapieregime (XELOX vs. FOLFOX) lt. IRT.

Tabelle 23: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-Ga aus CA209-649 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung während der Therapiephase (Magenkarzinom-Teilpopulation)

		Nivo+ FOLFOX/ XELOX				FOLFOX/ XELOX			Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX		
FACT-Ga	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	HR ⁽³⁾ (95 %-KI)	p-Wert ⁽⁴⁾	AD in Monaten
FACT-Ga MID 10,4	349	85 (24,4)	264 (75,6)	N.A. (N.A.; N.A.)	312	88 (28,2)	224 (71,8)	21,03 (15,21; N.A.)	0,624 (0,462; 0,843)	0,0026	N.A.
FACT-G MID 5,2	349	115 (33,0)	234 (67,0)	23,52 (15,28; N.A.)	312	117 (37,5)	195 (62,5)	14,06 (9,72; 20,80)	0,632 (0,488; 0,820)	0,0007	9,46
PWB MID 2	353	134 (38,0)	219 (62,0)	22,08 (14,03; N.A.)	315	144 (45,7)	171 (54,3)	9,72 (5,78; 13,77)	0,603 (0,475; 0,764)	<0,0001	12,36
SWB MID 2	352	134 (38,1)	218 (61,9)	16,62 (13,83; 23,52)	315	128 (40,6)	187 (59,4)	9,79 (8,15; 15,54)	0,694 (0,543; 0,886)	0,0037	6,83
EWB MID 2	349	104 (29,8)	245 (70,2)	23,95 (19,19; N.A.)	315	90 (28,6)	225 (71,4)	28,75 (13,90; N.A.)	0,758 (0,570; 1,008)	0,0639	-4,80
FWB MID 2	349	119 (34,1)	230 (65,9)	22,51 (18,04; N.A.)	314	126 (40,1)	188 (59,9)	12,55 (7,39; 21,03)	0,635 (0,493; 0,818)	0,0008	9,96

AD = Absolute Differenz; EWB = emotionales Wohlbefinden; FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Ga = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FWB = funktionales Wohlbefinden; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MID = Minimal Important Difference; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; PWB = körperliches Wohlbefinden; SWB = soziales Wohlbefinden

(1) Anzahl der Patienten.

(2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.

(3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.

(4) Unstratifizierter Log-rank Test.

Tabelle 24: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-GaCS aus CA209-649 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung über den gesamten Beobachtungszeitraum (Magenkarzinom-Teilpopulation)

FACT-Ga	Nivo+ FOLFOX/ XELOX				FOLFOX/ XELOX				Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX		
	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	HR ⁽³⁾ (95 %-KI)	p-Wert ⁽⁴⁾	AD in Monaten
FACT-GaCS MID 5,9	375	115 (30,7)	260 (69,3)	34,04 (23,33; N.A.)	345	141 (40,9)	204 (59,1)	16,62 (14,29; 19,88)	0,555 (0,433; 0,710)	<0,0001	17,42

AD = Absolute Differenz; FACT-Ga = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FACT-GaCS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric Cancer Subscale; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MID = Minimal Important Difference; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab

(1) Anzahl der Patienten.
(2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
(3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.
(4) Unstratifizierter Log-rank Test.

Tabelle 25: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-Ga aus CA209-649 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung während der Therapiephase (EAC-Teilpopulation)

		Nivo+ FOLFOX/ XELOX				FOLFOX/ XELOX			Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX		
FACT-Ga	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	HR ⁽³⁾ (95 %-KI)	p-Wert ⁽⁴⁾	AD in Monaten
FACT-Ga MID 10,4	38	7 (18,4)	31 (81,6)	N.A. (12,98; N.A.)	42	11 (26,2)	31 (73,8)	N.A. (5,22; N.A.)	0,513 (0,194; 1,355)	0,1357	N.A.
FACT-G MID 5,2	39	12 (30,8)	27 (69,2)	15,97 (5,42; N.A.)	43	13 (30,2)	30 (69,8)	N.A. (5,22; N.A.)	0,762 (0,337; 1,722)	0,5745	N.A.
PWB MID 2	40	16 (40,0)	24 (60,0)	12,98 (5,68; N.A.)	44	25 (56,8)	19 (43,2)	5,22 (2,79; 6,41)	0,519 (0,267; 1,009)	0,0415	7,76
SWB MID 2	41	15 (36,6)	26 (63,4)	13,90 (7,16; N.A.)	44	14 (31,8)	30 (68,2)	6,41 (4,21; N.A.)	0,761 (0,353; 1,639)	0,6636	7,49
EWB MID 2	40	8 (20,0)	32 (80,0)	N.A. (10,87; N.A.)	43	9 (20,9)	34 (79,1)	N.A. (6,47; N.A.)	0,611 (0,227; 1,647)	0,3858	N.A.
FWB MID 2	40	12 (30,0)	28 (70,0)	15,97 (12,98; N.A.)	44	15 (34,1)	29 (65,9)	13,83 (5,22; N.A.)	0,720 (0,327; 1,586)	0,2841	2,14

AD = Absolute Differenz; EWB = emotionales Wohlbefinden; FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Ga = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FWB = funktionales Wohlbefinden; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MID = Minimal Important Difference; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; PWB = körperliches Wohlbefinden; SWB = soziales Wohlbefinden

(1) Anzahl der Patienten.

(2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.

(3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.

(4) Unstratifizierter Log-rank Test.

Tabelle 26: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-GaCS aus CA209-649 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung über den gesamten Beobachtungszeitraum (EAC-Teilpopulation)

			Nivo+ FOLFOX/ XELOX			FOLFOX/ XELOX			Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX		
FACT-Ga	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	HR ⁽³⁾ (95 %-KI)	p-Wert ⁽⁴⁾	AD in Monaten
FACT-GaCS MID 5,9	42	10 (23,8)	32 (76,2)	31,54 (15,97; N.A.)	48	17 (35,4)	31 (64,6)	11,01 (7,85; 32,69)	0,474 (0,213; 1,058)	0,0530	20,53

AD = Absolute Differenz; FACT-Ga = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FACT-GaCS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric Cancer Subscale; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MID = Minimal Important Difference; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab

(1) Anzahl der Patienten.
(2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
(3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.
(4) Unstratifizierter Log-rank Test.

1.2.2.3 Endpunkte Verträglichkeit

Tabelle 27: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung aus CA209-649 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (PD-L1-positiv-Population)

UE bis 100 Tage nach Behandlungsende	Nivo+ FOLFOX/ XELOX				FOLFOX/ XELOX				Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)	HR ⁽¹⁾ (95 %-KI)	p-Wert ⁽²⁾	AD in Monaten
Jegliches UE	468	466 (99,6)	2 (0,4)	0,13 (0,10; 0,20)	465	453 (97,4)	12 (2,6)	0,16 (0,13; 0,20)	1,062 (0,929; 1,215)	0,3609	-0,03
UE Grad ≥ 3	468	373 (79,7)	95 (20,3)	2,79 (2,43; 3,19)	465	327 (70,3)	138 (29,7)	3,25 (2,76; 3,71)	1,103 (0,948; 1,282)	0,1942	-0,46
schwerwiegende UE	468	255 (54,5)	213 (45,5)	8,74 (7,10; 12,29)	465	206 (44,3)	259 (55,7)	11,04 (9,20; 19,09)	1,166 (0,968; 1,406)	0,1073	-2,30
Therapieabbruch wegen UE	468	234 (50,0)	234 (50,0)	7,75 (6,74; 10,51)	465	157 (33,8)	308 (66,2)	15,18 (9,49; N.A.)	1,390 (1,133; 1,705)	0,0015	-7,43

Unerwünschte Ereignisse, welche eine Progression der Grunderkrankung repräsentieren, wurden aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ ausgeschlossen.

AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; IRT = Interactive Response Technology; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; UE = unerwünschtes Ereignis

(1) Cox-Modell stratifiziert nach PD-L1-Expression der Tumorzellen (≥ 1 % vs. < 1 % inkl. nicht quantifizierbar), Region (Asien vs. Nordamerika vs. Rest der Welt), ECOG Performance Status (0 vs. 1) und Chemotherapieregime (XELOX vs. FOLFOX) lt. IRT.

(2) Log-rank Test stratifiziert nach PD-L1-Expression der Tumorzellen (≥ 1 % vs. < 1 % inkl. nicht quantifizierbar), Region (Asien vs. Nordamerika vs. Rest der Welt), ECOG Performance Status (0 vs. 1) und Chemotherapieregime (XELOX vs. FOLFOX) lt. IRT.

Tabelle 28: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung aus CA209-649 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Magenkarzinom-Teilpopulation)

UE bis 100 Tage nach Behandlungsende	Nivo+ FOLFOX/ XELOX				FOLFOX/ XELOX				Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)	HR ⁽¹⁾ (95 %-KI)	p-Wert ⁽²⁾	AD in Monaten
Jegliches UE	413	412 (99,8)	1 (0,2)	0,10 (0,10; 0,20)	406	394 (97,0)	12 (3,0)	0,20 (0,13; 0,26)	1,059 (0,922; 1,217)	0,4895	-0,10
UE Grad \geq 3	413	327 (79,2)	86 (20,8)	2,79 (2,53; 3,35)	406	283 (69,7)	123 (30,3)	3,32 (2,79; 4,04)	1,075 (0,917; 1,261)	0,3675	-0,53
schwerwiegende UE	413	221 (53,5)	192 (46,5)	9,89 (7,62; 13,01)	406	174 (42,9)	232 (57,1)	12,62 (9,69; 19,42)	1,131 (0,926; 1,381)	0,2255	-2,73
Therapieabbruch wegen UE	413	214 (51,8)	199 (48,2)	7,39 (6,28; 9,89)	406	136 (33,5)	270 (66,5)	15,18 (9,49; N.A.)	1,469 (1,184; 1,821)	0,0004	-7,79

Unerwünschte Ereignisse, welche eine Progression der Grunderkrankung repräsentieren, wurden aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ ausgeschlossen.

AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; UE = unerwünschtes Ereignis

(1) Unstratifiziertes Cox-Modell.
(2) Unstratifizierter Log-rank Test.

Tabelle 29: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung aus CA209-649 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (EAC-Teilpopulation)

UE bis 100 Tage nach Behandlungsende	Nivo+ FOLFOX/ XELOX				FOLFOX/ XELOX				Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)	HR ⁽¹⁾ (95 %-KI)	p-Wert ⁽²⁾	AD in Monaten
Jegliches UE	55	54 (98,2)	1 (1,8)	0,16 (0,07; 0,43)	59	59 (100,0)	0	0,10 (0,03; 0,16)	0,801 (0,552; 1,164)	0,2635	0,06
UE Grad ≥ 3	55	46 (83,6)	9 (16,4)	2,10 (1,38; 3,52)	59	44 (74,6)	15 (25,4)	1,97 (1,41; 3,94)	1,079 (0,711; 1,637)	0,7082	0,13
schwerwiegende UE	55	34 (61,8)	21 (38,2)	4,96 (3,09; 12,29)	59	32 (54,2)	27 (45,8)	6,37 (3,65; N.A.)	1,131 (0,697; 1,836)	0,6218	-1,41
Therapieabbruch wegen UE	55	20 (36,4)	35 (63,6)	N.A. (6,90; N.A.)	59	21 (35,6)	38 (64,4)	N.A. (6,21; N.A.)	0,954 (0,516; 1,764)	0,8773	N.A.

Unerwünschte Ereignisse, welche eine Progression der Grunderkrankung repräsentieren, wurden aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ ausgeschlossen.

AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; UE = unerwünschtes Ereignis

(1) Unstratifiziertes Cox-Modell.
(2) Unstratifizierter Log-rank Test.

1.2.3 Subgruppenanalysen – CA209-649: 3. Datenschnitt

Tabelle 30: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie CA209-649 und alle Effektmodifikatoren (PD-L1-positiv-Population, 1. Teil)

	Region	ECOG Performance Status	Chemotherapieregime	Altersgruppe I	Altersgruppe II	Geschlecht	Ethnie	Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose	Krankheitsstadium bei Erstdiagnose	Krankheitsstatus	Vorangegangene Operation in Zusammenhang mit dem aktuellen Krebs	Vorangegangene Radiotherapie	Laurén-Klassifikation
Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS													
EQ-5D-VAS ⁽²⁾	0,0781	0,9669	0,7648	0,7611	0,8093	0,4412	0,1005	0,4875	0,2409	0,2650	0,4601	0,5697	0,9718
Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-Ga													
FACT-Ga ⁽³⁾	0,4199	0,0733	0,7754	0,3022	0,2186	0,7375	0,7439	0,7750	0,5887	0,2626	0,7348	0,6689	0,2699
FACT-G ⁽⁴⁾	0,2718	0,0851	0,3582	0,7606	0,5695	0,4591	0,2669	0,4100	0,1839	0,5102	0,6344	0,6078	0,5655
FACT-GaCS ⁽⁵⁾	0,7428	0,3495	0,7351	0,3691	0,0581	0,1582	0,4002	0,8737	0,9400	0,9546	0,9555	0,7339	0,7038
Endpunkte Verträglichkeit⁽⁶⁾ – UE-Hauptkategorien													
Jegliches UE	0,9283	0,8285	0,9750	0,5040	0,3444	0,6947	0,9465	0,4506	0,2494	0,6176	0,5380	0,8224	0,9858
UE Grad \geq 3	0,3580	0,3648	0,2909	0,8550	0,3201	0,1784	0,2698	0,7123	0,8571	0,9811	0,5385	0,6061	0,4183
SUE	0,9224	0,0598	0,4317	0,8494	0,4561	0,7418	0,7142	0,8364	0,9137	0,4675	0,7701	0,7566	0,2276
Abbruch wegen UE	0,1096	0,7222	0,2646	0,8566	0,9614	0,8654	0,2154	0,1222	0,0054*	0,3115	0,9118	0,0947	0,9347
ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D-VAS = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions – visueller Analogskalenwert; FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Ga = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FACT-GaCS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric Cancer Subscale; N.M.E. = nicht sinnvoll schätzbar;; SUE = Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se)													

Region	ECCOG Performance Status	Chemotherapie regime	Altersgruppe I	Altersgruppe II	Geschlecht	Ethnie	Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose	Krankheitsstadium bei Erstdiagnose	Krankheitsstatus	Vorangegangene Operation in Zusammenhang mit dem aktuellen Krebs	Vorangegangene Radiotherapie	Laurén-Klassifikation
<p>(1) Angegebene Werte sind p-Werte. p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern und fett markiert (Beleg für eine Interaktion).</p> <p>(2) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15 mm.</p> <p>(3) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15,1 Punkte.</p> <p>(4) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 7,8 Punkte.</p> <p>(5) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 8,2 Punkte.</p> <p>(6) Alle UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung; Zeit bis zum ersten Auftreten des UE.</p>												

Tabelle 31: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie CA209-649 und alle Effektmodifikatoren (PD-L1-positiv-Population, 2. Teil)

	Vorhandensein von Siegelringzellen	TNM-Metastasen-Status	Mindestens eine BICR-bestätigte Zielläsion	Anzahl der Organe mit BICR-bestätigten Läsionen bei Studienbeginn außerhalb der primären Lokalisation	Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung	Peritonealmetastasen	Lebermetastasen	Infektion mit <i>Helicobacter pylori</i>	HER2-Status I	HER2-Status II	Albuminwert bei Studienbeginn	Mikrosatelliten-Status	PD-L1 CPS-Status
Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS													
EQ-5D-VAS ⁽²⁾	0,9662	0,3658	0,5306	0,9944	0,1360	0,2024	0,9646	0,4849	N.M.E.	N.M.E.	0,3403	0,3099	0,0669
Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-Ga													
FACT-Ga ⁽³⁾	0,6958	0,4430	0,3867	0,5231	0,1009	0,8769	0,8442	0,2193	N.M.E.	N.M.E.	0,7389	0,9818	0,5685
FACT-G ⁽⁴⁾	0,2019	0,6972	0,3909	0,6642	0,2253	0,5604	0,7967	0,0375*	N.M.E.	N.M.E.	0,5870	0,0729	0,5994
FACT-GaCS ⁽⁵⁾	0,7065	0,9894	0,3147	0,8997	0,0655	0,3073	0,4132	0,8021	N.M.E.	N.M.E.	0,7733	0,9777	0,3143
Endpunkte Verträglichkeit⁽⁶⁾ – UE-Hauptkategorien													
Jegliches UE	0,1757	0,6689	0,5627	0,6350	0,0057*	0,8698	0,7560	0,6687	N.M.E.	N.M.E.	0,2744	0,2915	0,5665
UE Grad \geq 3	0,6564	0,4519	0,6840	0,6761	0,6681	0,4186	0,4077	0,6750	N.M.E.	N.M.E.	0,2848	0,2875	0,7500
SUE	0,7596	0,9551	0,9570	0,9865	0,6395	0,5259	0,9057	0,2126	N.M.E.	N.M.E.	0,7338	0,1457	0,9814
Abbruch wegen UE	0,2535	0,4186	0,5740	0,6898	0,0047*	0,3324	0,2530	0,6762	N.M.E.	N.M.E.	0,8592	0,3303	0,2010
BICR = Blinded Independent Central Review; CPS = Combined Positive Score; EQ-5D-VAS = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions – visueller Analogskalenwert; FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Ga = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FACT-GaCS = Functional													

<p>Vorhandensein von Siegelringzellen</p> <p>TNM-Metastasen-Status</p> <p>Mindestens eine BICR-bestätigte Zielläsion</p> <p>Anzahl der Organe mit BICR-bestätigten Läsionen bei Studienbeginn außerhalb der primären Lokalisation</p> <p>Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung</p> <p>Peritonealmetastasen</p> <p>Lebermetastasen</p> <p>Infektion mit Helicobacter pylori</p> <p>HER2-Status I</p> <p>HER2-Status II</p> <p>Albuminwert bei Studienbeginn</p> <p>Mikrosatelliten-Status</p> <p>PD-L1 CPS-Status</p>
<p>Assessment of Cancer Therapy-Gastric Cancer Subscale; HER2 = Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; N.M.E. = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SUE = Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); TNM = Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen; UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se)</p> <p>(1) Angegebene Werte sind p-Werte. p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern und fett markiert (Beleg für eine Interaktion).</p> <p>(2) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15 mm.</p> <p>(3) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15,1 Punkte.</p> <p>(4) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 7,8 Punkte.</p> <p>(5) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 8,2 Punkte.</p> <p>(6) Alle UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung; Zeit bis zum ersten Auftreten des UE.</p>

Tabelle 32: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie CA209-649 und alle Effektmodifikatoren (Magenkarzinom-Teilpopulation, 1. Teil)

	Region	ECOG Performance Status	Chemotherapieregime	Altersgruppe I	Altersgruppe II	Geschlecht	Ethnie	Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose	Krankheitsstadium bei Erstdiagnose	Krankheitsstatus	Vorangegangene Operation in Zusammenhang mit dem aktuellen Krebs	Vorangegangene Radiotherapie	Laurén-Klassifikation
Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS													
EQ-5D-VAS ⁽²⁾	0,1019	0,9771	0,8654	0,8704	0,9499	0,5872	0,1321	0,7742	0,2450	0,2362	0,5731	0,7090	0,8181
Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-Ga													
FACT-Ga ⁽³⁾	0,6053	0,1391	0,8505	0,2832	0,4317	0,9161	0,7425	0,7017	0,5190	0,2859	0,9346	0,7253	0,1483
FACT-G ⁽⁴⁾	0,2801	0,3083	0,2165	0,8574	0,9500	0,2507	0,2226	0,1920	0,1641	0,5053	0,6935	0,7835	0,3747
FACT-GaCS ⁽⁵⁾	0,7677	0,2747	0,8863	0,7305	0,1505	0,1406	0,4363	0,7269	0,7201	0,9154	0,7028	0,7359	0,6862
Endpunkte Verträglichkeit⁽⁶⁾ – UE-Hauptkategorien													
Jegliches UE	0,6121	0,4513	0,5405	0,5535	0,6745	0,8395	0,9625	0,9701	0,2648	0,6360	0,4218	0,5033	0,7838
UE Grad ≥ 3	0,2128	0,6677	0,4315	0,8349	0,1155	0,1243	0,1731	0,4401	0,9009	0,9953	0,3324	0,2421	0,4325
SUE	0,9497	0,1201	0,4866	0,8645	0,4320	0,4374	0,6393	0,5551	0,9813	0,4663	0,8201	0,9187	0,3999
Abbruch wegen UE	0,1240	0,6182	0,1665	0,6667	0,9092	0,9241	0,1472	0,1200	0,0713	0,5103	0,8951	0,2051	0,9957

Region	ECOG Performance Status	Chemotherapieregime	Altersgruppe I	Altersgruppe II	Geschlecht	Ethnie	Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose	Krankheitsstadium bei Erstdiagnose	Krankheitsstatus	Vorangegangene Operation in Zusammenhang mit dem aktuellen Krebs	Vorangegangene Radiotherapie	Laurén-Klassifikation
<p>ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D-VAS = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions – visueller Analogskalenwert; FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Ga = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FACT-GaCS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric Cancer Subscale; N.M.E. = nicht sinnvoll schätzbar; SUE = Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se)</p> <p>(1) Angegebene Werte sind p-Werte. p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern und fett markiert (Beleg für eine Interaktion). (2) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15 mm. (3) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15,1 Punkte. (4) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 7,8 Punkte. (5) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 8,2 Punkte. (6) Alle UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung; Zeit bis zum ersten Auftreten des UE.</p>												

Tabelle 33: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie CA209-649 und alle Effektmodifikatoren (Magenkarzinom-Teilpopulation, 2. Teil)

	Vorhandensein von Siegelringzellen	TNM-Metastasen-Status	Mindestens eine BICR-bestätigte Zielläsion	Anzahl der Organe mit BICR-bestätigten Läsionen bei Studienbeginn außerhalb der primären Lokalisation	Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung	Peritonealmetastasen	Lebermetastasen	Infektion mit <i>Helicobacter pylori</i>	HER2-Status I	HER2-Status II	Albuminwert bei Studienbeginn	Mikrosatelliten-Status	PD-L1 CPS-Status
Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS													
EQ-5D-VAS ⁽²⁾	0,9309	0,1422	0,3897	0,9981	0,3195	0,1820	0,6099	0,4492	N.M.E.	N.M.E.	0,3104	0,2658	0,1427
Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-Ga													
FACT-Ga ⁽³⁾	0,9152	0,3589	0,3292	0,3462	0,0985	0,9115	0,8400	0,3047	N.M.E.	N.M.E.	0,6004	0,9733	0,3867
FACT-G ⁽⁴⁾	0,3671	0,5706	0,3475	0,4145	0,1342	0,7104	0,7653	0,0631	N.M.E.	N.M.E.	0,8021	0,0808	0,4324
FACT-GaCS ⁽⁵⁾	0,8704	0,9921	0,1776	0,9369	0,1061	0,3256	0,2573	0,5987	N.M.E.	N.M.E.	0,7346	0,9635	0,2233
Endpunkte Verträglichkeit⁽⁶⁾ – UE-Hauptkategorien													
Jegliches UE	0,4837	0,4723	0,3797	0,7294	0,0163*	0,4397	0,5059	0,6908	N.M.E.	N.M.E.	0,4037	0,3561	0,8954
UE Grad \geq 3	0,9386	0,7212	0,6528	0,4347	0,4449	0,3211	0,7051	0,8647	N.M.E.	N.M.E.	0,1934	0,1936	0,9953
SUE	0,8719	0,9093	0,8415	0,8483	0,4524	0,4488	0,9756	0,1141	N.M.E.	N.M.E.	0,5597	0,1743	0,7969
Abbruch wegen UE	0,1854	0,5286	0,7060	0,8643	0,0721	0,5293	0,6160	0,7666	N.M.E.	N.M.E.	0,7654	0,2931	0,3569
BICR = Blinded Independent Central Review; CPS = Combined Positive Score; EQ-5D-VAS = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions – visueller Analogskalenwert; FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Ga = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FACT-GaCS = Functional													

Vorhandensein von Siegelringzellen	TNM-Metastasen-Status	Mindestens eine BICR-bestätigte Zielläsion	Anzahl der Organe mit BICR-bestätigten Läsionen bei Studienbeginn außerhalb der primären Lokalisation	Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung	Peritonealmetastasen	Lebermetastasen	Infektion mit <i>Helicobacter pylori</i>	HER2-Status I	HER2-Status II	Albuminwert bei Studienbeginn	Mikrosatelliten-Status	PD-L1 CPS-Status
<p>Assessment of Cancer Therapy-Gastric Cancer Subscale; HER2 = Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; N.M.E. = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SUE = Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); TNM = Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen; UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se)</p> <p>(1) Angegebene Werte sind p-Werte. p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern und fett markiert (Beleg für eine Interaktion).</p> <p>(2) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15 mm.</p> <p>(3) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15,1 Punkte.</p> <p>(4) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 7,8 Punkte.</p> <p>(5) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 8,2 Punkte.</p> <p>(6) Alle UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung; Zeit bis zum ersten Auftreten des UE.</p>												

Tabelle 34: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie CA209-649 und alle Effektmodifikatoren (EAC-Teilpopulation, 1. Teil)

	Region	ECOG Performance Status	Chemotherapieregime	Altersgruppe I	Altersgruppe II	Geschlecht	Ethnie	Krankheitsstadium bei Erstdiagnose	Krankheitsstatus	Vorangegangene Operation in Zusammenhang mit dem aktuellen Krebs	Vorangegangene Radiotherapie	Laurén-Klassifikation
Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS												
EQ-5D-VAS ⁽²⁾	0,5769	0,2931	0,9898	0,7655	0,9637	0,4637	N.M.E.	0,6685	N.M.E.	0,5856	0,2789	N.M.E.
Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-Ga												
FACT-Ga ⁽³⁾	0,9940	N.M.E.	0,1866	N.M.E.	N.M.E.	0,6972	N.M.E.	N.M.E.	N.M.E.	0,9927	0,9919	N.M.E.
FACT-G ⁽⁴⁾	0,1770	0,0332*	0,3268	0,7282	0,6213	0,2623	N.M.E.	0,6233	N.M.E.	0,7766	0,1584	0,5093
FACT-GaCS ⁽⁵⁾	0,3699	0,9222	0,8290	0,0446*	0,2764	0,8882	N.M.E.	0,9409	N.M.E.	0,3418	0,4476	N.M.E.
Endpunkte Verträglichkeit⁽⁶⁾ – UE-Hauptkategorien												
Jegliches UE	0,9614	0,1437	0,2194	0,7625	0,0113*	0,7911	N.M.E.	0,1039	N.M.E.	0,6448	0,3269	0,0356*
UE Grad ≥ 3	0,7140	0,2099	0,3864	0,8775	0,1714	0,8302	N.M.E.	0,5245	N.M.E.	0,6708	0,3419	0,5370
SUE	0,8510	0,2024	0,4122	0,5081	0,7125	0,2524	N.M.E.	0,6085	N.M.E.	0,5410	0,7721	0,0768
Abbruch wegen UE	0,8435	0,7888	0,1540	0,6945	0,5783	0,2994	N.M.E.	0,0518	N.M.E.	0,6433	0,5932	0,0571

Region	ECOG Performance Status	Chemotherapie regime	Altersgruppe I	Altersgruppe II	Geschlecht	Ethnie	Krankheitsstadium bei Erstdiagnose	Krankheitsstatus	Vorangegangene Operation in Zusammenhang mit dem aktuellen Krebs	Vorangegangene Radiotherapie	Laurén-Klassifikation
<p>ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D-VAS = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions – visueller Analogskalenwert; FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Ga = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FACT-GaCS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric Cancer Subscale; N.M.E. = nicht sinnvoll schätzbar;; SUE = Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se)</p> <p>(1) Angegebene Werte sind p-Werte. p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern und fett markiert (Beleg für eine Interaktion).</p> <p>(2) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15 mm.</p> <p>(3) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15,1 Punkte.</p> <p>(4) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 7,8 Punkte.</p> <p>(5) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 8,2 Punkte.</p> <p>(6) Alle UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung; Zeit bis zum ersten Auftreten des UE.</p>											

Tabelle 35: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie CA209-649 und alle Effektmodifikatoren (EAC-Teilpopulation, 2. Teil)

	Vorhandensein von Siegelringzellen	TNM-Metastasen-Status	Mindestens eine BICR-bestätigte Zielläsion	Anzahl der Organe mit BICR-bestätigten Läsionen bei Studienbeginn außerhalb der primären Lokalisation	Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung	Peritonealmetastasen	Lebermetastasen	Infektion mit <i>Helicobacter pylori</i>	HER2-Status I	HER2-Status II	Albuminwert bei Studienbeginn	Mikrosatelliten-Status	PD-L1 CPS-Status
Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS													
EQ-5D-VAS ⁽²⁾	N.M.E.	N.M.E.	N.M.E.	N.M.E.	0,2351	N.M.E.	0,1167	N.M.E.	N.M.E.	N.M.E.	0,8308	N.M.E.	0,9911
Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-Ga													
FACT-Ga ⁽³⁾	N.M.E.	N.M.E.	N.M.E.	N.M.E.	0,7974	N.M.E.	N.M.E.	N.M.E.	N.M.E.	N.M.E.	0,9940	N.M.E.	0,9920
FACT-G ⁽⁴⁾	N.M.E.	N.M.E.	N.M.E.	N.M.E.	0,7572	N.M.E.	0,9155	N.M.E.	N.M.E.	N.M.E.	0,9909	N.M.E.	0,3817
FACT-GaCS ⁽⁵⁾	N.M.E.	N.M.E.	N.M.E.	N.M.E.	0,5019	N.M.E.	0,5212	N.M.E.	N.M.E.	N.M.E.	0,6631	N.M.E.	0,5005
Endpunkte Verträglichkeit⁽⁶⁾ – UE-Hauptkategorien													
Jegliches UE	N.M.E.	N.M.E.	0,4989	0,8968	0,9143	N.M.E.	0,4691	N.M.E.	N.M.E.	N.M.E.	0,2835	N.M.E.	0,1033
UE Grad ≥ 3	N.M.E.	N.M.E.	0,6100	0,5698	0,4877	N.M.E.	0,2211	N.M.E.	N.M.E.	N.M.E.	0,8765	N.M.E.	0,2825
SUE	N.M.E.	N.M.E.	0,9526	0,7025	0,7080	N.M.E.	0,8717	N.M.E.	N.M.E.	N.M.E.	0,4868	N.M.E.	0,4833
Abbruch wegen UE	N.M.E.	N.M.E.	0,3007	0,4245	0,0262*	N.M.E.	0,0881	N.M.E.	N.M.E.	N.M.E.	0,9051	N.M.E.	0,1962
BICR = Blinded Independent Central Review; CPS = Combined Positive Score; EQ-5D-VAS = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions – visueller Analogskalenwert; FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Ga = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FACT-GaCS = Functional													

Vorhandensein von Siegelringzellen	TNM-Metastasen-Status	Mindestens eine BICR-bestätigte Zielläsion	Anzahl der Organe mit BICR-bestätigten Läsionen bei Studienbeginn außerhalb der primären Lokalisation	Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung	Peritonealmetastasen	Lebermetastasen	Infektion mit Helicobacter pylori	HER2-Status I	HER2-Status II	Albuminwert bei Studienbeginn	Mikrosatelliten-Status	PD-L1 CPS-Status
<p>Assessment of Cancer Therapy-Gastric Cancer Subscale; HER2 = Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; N.M.E. = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SUE = Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); TNM = Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen; UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se)</p> <p>(1) Angegebene Werte sind p-Werte. p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern und fett markiert (Beleg für eine Interaktion). (2) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15 mm. (3) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15,1 Punkte. (4) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 7,8 Punkte. (5) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 8,2 Punkte. (6) Alle UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung; Zeit bis zum ersten Auftreten des UE.</p>												

1.3 Ableitung der Zielpopulation

Tabelle 36: Ableitung der Zielpopulation

Nr.	Population	Anzahl Patienten Min.	Anzahl Patienten Max.	Anteil Min.	Anteil Max.	Anteil von Nr.
1	Patienten mit Magenkarzinomen (inkl. GEJC)	14.211	14.211			n.a.
1a	Männer	8.957	8.957			
1b	Frauen	5.254	5.254			
2	Patienten mit Adenokarzinomen des Magens (inkl. GEJ)	12.790	13.500			
2a	Männer	8.061	8.509	90 %	95 %	1a
2b	Frauen	4.729	4.991	90 %	95 %	1b
3	Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens (inkl. GEJ)	7.755	8.185			
3a	Männer	4.917	5.191	61 %	61 %	2a
3b	Frauen	2.837	2.995	60 %	60 %	2b
4.1	Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens (exkl. GEJ)	5.453	5.756			
4.1a	Männer	3.098	3.270	63 %	63 %	3a
4.1b	Frauen	2.355	2.486	83 %	83 %	3b
5.1	Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens (exkl. GEJ), in Erstlinienbehandlung	709	3.310	13,0 %	57,5 %	4.1
6.1	Patienten mit HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens (exkl. GEJ), in Erstlinienbehandlung	406	2.548	57,2 %	77 %	5.1
4.2	Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des GEJ	2.302	2.430			
4.2a	Männer	1.819	1.921	37 %	37 %	3a
4.2b	Frauen	482	509	17 %	17 %	3b

Nr.	Population	Anzahl Patienten Min.	Anzahl Patienten Max.	Anteil Min.	Anteil Max.	Anteil von Nr.
5.2	Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des GEJ, in Erstlinienbehandlung	177	1.441	7,7 %	59,3 %	4.2
6.2	Patienten mit HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des GEJ, in Erstlinienbehandlung	101	965	57,2 %	67 %	5.2
7	Patienten mit HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens (inkl. GEJ), in Erstlinienbehandlung	507	3.514			Summe von 6.1 und 6.2
8	Patienten mit HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens (inkl. GEJ), in Erstlinienbehandlung und mit PD-L1 CPS \geq 5	313	2.167	61,7 %	61,7 %	7
9	Patienten mit Ösophaguskarzinomen	7.873	7.873			n.a.
9a	Männer	6.111	6.111			
9b	Frauen	1.762	1.762			
10	Patienten mit Adenokarzinomen des Ösophagus	3.798	3.798			
10a	Männer	3.154	3.154	51,6 %	51,6 %	9a
10b	Frauen	644	644	36,6 %	36,6 %	9b
11	Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Ösophagus	2.614	3.020			
11a	Männer	2.176	2.507	69 %	79,5 %	10a
11b	Frauen	438	512	68 %	79,5 %	10b
12	Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Ösophagus, in Erstlinienbehandlung	227	2.020	8,7 %	66,9 %	11
13	Patienten mit HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Ösophagus, in Erstlinienbehandlung	121	1.414	53,3 %	70 %	12

Nr.	Population	Anzahl Patienten Min.	Anzahl Patienten Max.	Anteil Min.	Anteil Max.	Anteil von Nr.
14	Patienten mit HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Ösophagus, in Erstlinienbehandlung und mit PD-L1 CPS \geq 5	70	818	57,8 %	57,8 %	13
15	Patienten mit HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens (inkl. GEJ) oder Ösophagus, in Erstlinienbehandlung und mit PD-L1 CPS \geq 5 (Zielpopulation)	383	2.985			Summe von 8 und 14
16	GKV-Patienten in der Zielpopulation	338	2.633	88,2 %	88,2 %	15
CPS = Combined Positive Score; GEJ = gastroösophagealer Übergang; GEJC = Karzinome des gastroösophagealen Übergangs; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; HER2 = Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; Max. = Maximum; Min. = Minimum; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1						

Quelle: Eigene Berechnungen auf Basis von Modul 3 Q und folgender neuen Quellen: (18, 23, 33, 35-37)

Tabelle 37: Ableitung des Anteils der Patienten mit einem Programmed Death Ligand-1 Combined Positive Score (PD-L1 CPS) ≥ 5 getrennt nach Adenokarzinomen des Magens inkl. des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) sowie des Ösophagus auf Basis der Zulassungsstudie CA209-649

Patienten	Adenokarzinome des Magens inkl. GEJ	Adenokarzinome des Ösophagus
Alle randomisierten Patienten mit quantifizierbarem PD-L1 CPS zu Studienbeginn	1.357	204
Patienten mit PD-L1 CPS ≥ 5	837	118
Anteil Patienten mit PD-L1 CPS ≥ 5	61,7 %	57,8 %
CPS = Combined Positive Score; GEJ = gastroösophagealer Übergang; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1		

Quelle: Eigene Berechnungen auf Basis der Nachauswertung der Zulassungsstudie CA209-649

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Verfahrensordnung: Änderung der Modulvorlage in der Anlage II zum 5. Kapitel. 2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5217/2021-12-16_VerfO_Aenderung-Modulvorlage-Anlage-II-Kap-5.pdf.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1209, Nivolumab (malignes Pleuramesotheliom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4919/2021-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab_D-707.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Malignes Pleuramesotheliom, Erstlinie, Kombination mit Ipilimumab). 2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8108/2021-12-16_AM-RL-XII_Nivolumab_D-707_TrG.pdf.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1121, Nivolumab (NSCLC) – Addendum zum Auftrag A20-118. 2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4508/2021-06-03_Addendum-IQWiG_Nivolumab_D-628.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter Chemotherapie, Erstlinie). 2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7572/2021-06-03_AM-RL-XII_Nivolumab_D-628_TrG.pdf.
6. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol.* 1993;11(3):570-9.
7. Lockett T, King M, Butow P, Oguchi M, Rankin N, Price M, et al. Choosing between the EORTC QLQ-C30 and FACT-G for measuring health-related quality of life in cancer clinical research: issues, evidence and recommendations. *Annals of Oncology.* 2011;22(10):2179-90.
8. Pearman T, Yanez B, Peipert J, Wortman K, Beaumont J, Cella D. Ambulatory cancer and US general population reference values and cutoff scores for the functional assessment of cancer therapy. *Cancer.* 2014;120(18):2902-9.
9. Popovic M, Lao N, Bedard G, Zeng L, Zhang L, Cella D, et al. Quality of life in patients with advanced cancer using the functional assessment of cancer therapy-general assessment tool: A literature review. *World Journal of Oncology.* 2013;4(1):8-17.
10. Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health and quality of life outcomes.* 2003;1(1):1-7.
11. Mah K, Swami N, Le LW, Chow R, Hannon BL, Rodin G, et al. Validation of the 7-item Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G7) as a short measure of quality of life in patients with advanced cancer. *Cancer.* 2020;126(16):3750-7.
12. Yanez B, Pearman T, Lis CG, Beaumont JL, Cella D. The FACT-G7: a rapid version of the functional assessment of cancer therapy-general (FACT-G) for monitoring symptoms

- and concerns in oncology practice and research. *Annals of oncology* : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2013;24(4):1073-8.
13. Garland SN, Pelletier G, Lawe A, Biagioni BJ, Easaw J, Eliasziw M, et al. Prospective evaluation of the reliability, validity, and minimally important difference of the functional assessment of cancer therapy-gastric (FACT-Ga) quality-of-life instrument. *Cancer*. 2011;117(6):1302-12.
 14. Robert Koch Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland 2015/2016. 12. Ausgabe. 2019. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf.
 15. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Onkopedia Leitlinien Ösophaguskarzinom. Stand: April 2021. 2021. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom>.
 16. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Onkopedia Leitlinien Magenkarzinom. Stand: März 2021. 2021. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom>.
 17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1074, Nivolumab (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4276/2020-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab-D-628.pdf.
 18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1303, Nivolumab (Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2022. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5316/2021-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab_D-762.pdf.
 19. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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: 2021-B-103-z Nivolumab, Stand: April 2021. 2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5317/2021-12-01_Informationen-zVT_Nivolumab_D-762.pdf.
 20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Erteilung von Aufträgen an die Expertengruppen nach § 35c Abs. 1 SGB V (Expertengruppen Off-Label): Paclitaxel, Docetaxel und Irinotecan als Monotherapie des Ösophaguskarzinoms: Gemeinsamer Bundesausschuss; 2018. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5347/2018-10-18_AM-RL-VI_Auftrag-Expertengruppe-OLU-Paclitaxel-Docetaxel-Irinotecan-Monotherapie-Oesophaguskarzinom_TrG.pdf.
 21. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. S3-Leitlinie - Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 3.01. Stand: Dezember 2020. Konsultationsfassung. Stand: Februar 2021. 2021. Available from: https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2021/02/2021-16-12-LL_OesophagusCa_Langversion_3.01_Konsultationsfassung.pdf.

22. Lordick F, Mariette C, Haustermans K, Obermannová R, Arnold D. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2016;27:v50-v7.
23. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Version 4.2021. 2021. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf.
24. National Institute for Health and Care Excellence. Oesophago-gastric cancer - Assessment and management in adults - NICE Guideline NG83 - Methods, evidence and recommendations. 2018. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng83/evidence/full-guideline-pdf-4723230493>.
25. Bristol-Myers Squibb. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Nivolumab (OPDIVO[®]) Modul 4 Q. Erstlinienbehandlung der HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus mit PD-L1-Tumorexpression (CPS ≥ 5). Stand: 15.11.2021: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5314/2021_11_15_Modul4Q_Nivolumab.pdf.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf (Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant)) vom 20. August 2020. 2020. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6812/c716924b6aac786777210ce534e94bb1/2020-08-20_AM-RL-XII_Ribociclib_D-518-TrG.pdf.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Wirkstoff: Tegafur, Gimeracil, Oteracil vom 1. Oktober 2012. 2012. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-125/2012-07-01-D-033_Nutzenbewertung_Tegafur-Gimeracil-Oteracil.pdf.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ramucirumab vom 16. Juli 2015. 2015. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3275/2015-07-16_AM-RL-XII_Ramucirumab_2015-02-01-D-150_TrG.pdf.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Trifluridin/Tipiracil (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes Magenkarzinom, vorbehandelte Patienten) vom 02. April 2020. 2020. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6482/2020-04-02_AM-RL-XII_TrifluridinTipiracil_D-493_TrG.pdf.
30. Hummel R. 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020; Versorgungssituation beim Magen- und Ösophaguskarzinom. 2020. Available from: https://www.adt-netzwerk.de/forschung_mit_krebsregisterdaten/qualitaetskonferenzen/allgemein/bi

- [sherige_auswertungen/8_boqk_2020/thumb.php?pdf&b=L3BkZi9RdWFsaXTDpHRza29uZmVyZW56LzlwMjAvVVBQRVJHSSBES0sgMjAyMC5wZGY%3D](https://www.kkrbb.de/wp-content/uploads/2022/02/KKRBB_Jahresbericht-2019.pdf).
31. Tumorzentrum Land Brandenburg e.V. und Qualitätskonferenz Onkologie (QKO). Qualitätsbericht Onkologie 2013 - Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister: Tumorzentrum Land Brandenburg e.V. und Qualitätskonferenz Onkologie (QKO); 2013.
 32. Klinisches Krebsregister Brandenburg Berlin. Veröffentlichung des Klinischen Krebsregisters für Brandenburg und Berlin; Jahresbericht 2019; Berichtsjahre 2009–2018 2019. Available from: https://www.kkrbb.de/wp-content/uploads/2022/02/KKRBB_Jahresbericht-2019.pdf.
 33. Baretton G, Kreipe HH, Schirmacher P, Gaiser T, Hofheinz R, Berghauer KH, et al. HER2 testing in gastric cancer diagnosis: insights on variables influencing HER2-positivity from a large, multicenter, observational study in Germany. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2019;474(5):551-60.
 34. Dijksterhuis WPM, Verhoeven RHA, Meijer SL, Slingerland M, Haj Mohammad N, de Vos-Geelen J, et al. Increased assessment of HER2 in metastatic gastroesophageal cancer patients: a nationwide population-based cohort study. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2020;23(4):579-90.
 35. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. S3-Leitlinie Magenkarzinom - Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophago-gastralen Übergangs, Langversion 2.0. Stand: August 2019. 2019. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-009l_S3_Magenkarzinom_Diagnostik_Therapie_Adenokarzinome_oesophago-gastraler_Uebergang_2019-12.pdf.
 36. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Gastric Cancer, Version 5.2021. 2021. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf.
 37. Langer R, Rauser S, Feith M, Nährig JM, Feuchtinger A, Friess H, et al. Assessment of ErbB2 (Her2) in oesophageal adenocarcinomas: summary of a revised immunohistochemical evaluation system, bright field double in situ hybridisation and fluorescence in situ hybridisation. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2011;24(7):908-16.
 38. Bristol-Myers Squibb. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Nivolumab (OPDIVO®) Modul 3 Q. Erstlinienbehandlung der HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus mit PD-L1-Tumorexpression (CPS ≥ 5). Stand: 15.11.2021: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5313/2021_11_15_Modul3Q_Nivolumab.pdf.
 39. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Encorafenib (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes Kolorektalkarzinom mit BRAF-V600E-Mutation nach systemischer Vortherapie, in Kombination mit Cetuximab) vom 17. Dezember 2020. 2020. Available from: <https://www.g-ba.de/downloads/40-268->

- [7149/4924a865b1188dae6d03dbd7509f4509/2020-12-17_AM-RL-XII_Encorafenib_D-551_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7843/4012d33d0f8131b8e9c7662bf5e67fea/2021-09-16_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-653_TrG.pdf).
40. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR, Erstlinie) vom 16. September 2021. 2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7843/4012d33d0f8131b8e9c7662bf5e67fea/2021-09-16_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-653_TrG.pdf.
 41. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Tofacitinib (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis) vom 21. Februar 2019. 2019. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5588/fb3eb8f389a75daa89e4f183fcd692af/2019-02-21_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-373_TrG.pdf.
 42. Bristol-Myers Squibb. Weitere ergänzende Auswertungen der RCT CA209-649; data on file: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2022.

5.2 Stellungnahme: Astellas Pharma GmbH

Datum	<< 15.März.2022 >>
Stellungnahme zu	<< Nivolumab/OPDIVO® >>
Stellungnahme von	<< <i>Astellas Pharma GmbH</i> >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Astellas Pharma GmbH begrüßt es sehr, dass das IQWiG zur Dossierbewertung einen medizinisch-fachlichen Berater hinzugezogen hat.	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

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)
	<p>Anmerkung: Das IQWiG führt in seiner Nutzenbewertung auf S. 17 an: „Die vom pU angeführten Argumente sind nicht geeignet, eine gemeinsame Betrachtung der beiden Patientenpopulationen adäquat zu begründen (siehe Abschnitt 2.4.1, „Relevante Teilpopulationen“). Für die vorliegende Bewertung werden abweichend vom Vorgehen des pU die entsprechenden Teilpopulationen gemäß den Fragestellungen des G-BA betrachtet.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Diesem Vorgehen ist neben dem Argument des pU (gleichgerichtete Effekte mit sehr gut vergleichbaren Effektstärken (Modul 4 Tabelle 4-104) ein weiteres Argument methodischer Natur hinzuzufügen: Durch die Bildung der Teilpopulationen kommt es zu einem Aufbrechen der Randomisierung der Studie, das zu einer Reduktion der Ergebnissicherheit führen kann.</p>	<p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde von den wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und klinischen Experten dargelegt, dass eine Subgruppenbildung in der vorliegenden Indikation nicht sinnvoll sei, da es sich bei Adenokarzinomen des Magens, des gastroösophagealen Übergangs und des Ösophagus um eine histologische Entität handele und die Prognose unabhängig von der Tumorlokalisationen für die betroffenen Patientinnen und Patienten vergleichbar sei. In der Versorgungspraxis werde bei der systemischen Behandlung nicht zwischen den Lokalisationen unterschieden.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und Experten im vorliegenden Verfahren werden die Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinomen des Magens, des gastroösophagealen Übergangs und des Ösophagus zu einer Patientenpopulation zusammengefasst.</p>

Stellungnehmer:

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

5.3 Stellungnahme: MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	18.03.2022
Stellungnahme zu	Nivolumab/Opdivo®
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>Allgemeine Anmerkungen zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation</p> <p>Der pU berücksichtigt für die Herleitung der Zielpopulation ausschließlich die Inzidenz der jeweiligen Anwendungsgebiete.(1)</p> <p>MSD ist der Ansicht, dass die Herleitung der Patientenzahl basierend auf den Neuerkrankungsfällen ein nachvollziehbares Vorgehen darstellt, da es sich bei diesen Indikationen um Patienten und Patientinnen mit schlechter Prognose und mit geringer Überlebenszeit handelt.(2)</p> <p>Daneben werden die meisten Tumore auch erst in späteren Stadien diagnostiziert und die meisten Patienten versterben innerhalb eines Jahres.(2) Zudem ist davon auszugehen, dass ein prävalenter Patient mit hoher Wahrscheinlichkeit bereits behandelt worden wäre und sich somit in einer spätere Therapielinie befinden würde.</p> <p>Darüber hinaus ist die Kritik des IQWiG in Bezug auf die neue Veröffentlichung des RKI mit aktuelleren Inzidenzzahlen für Ösophagus- und Magenkarzinomen nicht nachvollziehbar, da diese Zahlen zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers nicht zur Verfügung standen.</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Addendum zur Nutzenbewertung des IQWiG zugrunde. Es ist zu berücksichtigen, dass hierbei von einer Unterschätzung auszugehen ist. Die resultiert zum einen aus einer zu starken Einschränkung der Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten, die auf Grundlage der Verteilung von Patientinnen und Patienten auf verschiedene Therapieoptionen eine palliative Erstlinientherapie erhalten. Zum anderen blieben Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, die bereits eine Therapie in einem früheren Stadium erhalten haben und einen Progress erleiden können.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

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)
S.10, Zeilen 2-14	<p>Anmerkung: Das IQWiG leitet den Zusatznutzen auf Basis von zwei Teilpopulationen ab.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Betrachtung der Gesamtpopulation der Studie CheckMate 649 zur Ableitung des Zusatznutzens.</p> <p>Begründung: Die Fallzahlschätzung in klinischen Studien stellt sicher, dass angenommene Behandlungseffekte auch mit der entsprechenden statistischen Power nachgewiesen werden können. Daher geht die Betrachtung von Teilpopulationen einer Studie immer mit einer Reduktion der statistischen Power einher. Die getrennte Betrachtung von Teilpopulationen ist in manchen Fällen unabdingbar, z.B. wenn die Zulassungsbehörde das Anwendungsgebiet entsprechend einschränkt. Wenn auf Basis von verfahrenstechnischen Gründen die Studienpopulation in</p>	<p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde von den wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und klinischen Experten dargelegt, dass eine Subgruppenbildung in der vorliegenden Indikation nicht sinnvoll sei, da es sich bei Adenokarzinomen des Magens, des gastroösophagealen Übergangs und des Ösophagus um eine histologische Entität handele und die Prognose unabhängig von der Tumorlokalisationen für die betroffenen Patientinnen und Patienten vergleichbar sei. In der Versorgungspraxis werde bei der systemischen Behandlung nicht zwischen den Lokalisationen unterschieden.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und Experten im vorliegenden Verfahren werden die Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinomen des Magens, des gastroösophagealen Übergangs und des Ösophagus zu einer Patientenpopulation zusammengefasst.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Teilpopulationen aufgetrennt wird, die jedoch auch aufgrund des vergleichbaren therapeutischen Kontextes (z.B. zVT, Prognose) auch zusammen betrachtet werden könnten, führt dies zu einer Reduzierung der statistischen Power. Dadurch ist die Chance, einen existierenden Behandlungseffekt mit ausreichender statistischer Signifikanz nachzuweisen, zwangsläufig geringer.</p> <p>Infolgedessen sieht MSD die Beurteilung von statistisch nicht signifikanten Behandlungseffekten in Teilpopulationen im Gesamtkontext der Studien- bzw. Zulassungspopulation als wichtige und hochinformativ Grundlage für die Ableitung eines Zusatznutzens an. Dies gilt insbesondere für die primären Endpunkte der jeweiligen Studie. MSD begrüßt es, wenn ein entsprechendes Vorgehen im Rahmen der Nutzenbewertung diskutiert und berücksichtigt werden würde.</p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nivolumab (Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2022.
2. RKI. Krebs in Deutschland für 2017/2018 2021
[Available from:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html; Zugriff am
08.03.2022.

5.4 Stellungnahme: Novartis Pharma GmbH

Datum	22.03.2022
Stellungnahme zu	Nivolumab (OPDIVO®)
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nivolumab (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> <p>Im Folgendem nimmt die Novartis Pharma GmbH Stellung zu der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu oben genannter Indikation (Vorgangsnummer 2021-12-01-D-762).</p> <p><u>Verzicht auf Darstellung der vorgelegten und verwertbaren Studienergebnisse zum Gesamtüberleben für Fragestellung 1</u></p> <p>Auf S. 8 und S.37 der Nutzenbewertung beschreibt das IQWiG, dass aufgrund der unvollständigen Daten für die Patientinnen und Patienten mit HER2-negativen Adenokarzinomen des Ösophagus eine adäquate Abwägung des Nutzens und Schadens und damit eine Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich ist, und dass auf eine Darstellung der vom pU vorgelegten und verwertbaren Studienergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben ebenfalls verzichtet wird [1]. Es wird nicht weiter begründet, weshalb auf die Darstellung komplett verzichtet wird.</p>	<p>Mit seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zum 3. Datenschnitt für die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen nachgereicht.</p> <p>Für die vorliegende Bewertung werden die Ergebnisse des 3. Datenschnitts unter Einbeziehung der vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Auswertungen herangezogen.</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit FOLFOX oder XELOX liegen Daten zur relevanten Teilpopulation aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie CheckMate 649 zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit FOLFOX oder XELOX. Das Ausmaß des Effektes wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.</p> <p>Daten zur Krankheitssymptomatik wurden in der Studie CheckMate 649 nicht erhoben.</p> <p>Zum Gesundheitszustand liegen aus der Studie CheckMate 649 keine verwertbaren Daten vor.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für Novartis ist es nicht nachvollziehbar, weshalb auf eine Darstellung der Studienergebnisse zum Gesamtüberleben, die auf dem dritten und dem für die Nutzenbewertung relevanten Datenschnitt basieren, verzichtet wird. Das IQWiG beschreibt diese auf S. 8 und S. 37 der Nutzenbewertung als „verwertbare Daten“ [1]. Aus Sicht von Novartis sollten diese verwertbaren Daten, unabhängig davon, ob sie eine statistische Signifikanz aufzeigen, im Rahmen der Beurteilung des Zusatznutzens dargestellt und im Gesamtkontext bewertet werden.</p>	<p>Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels FACT-Ga) zeigt sich ein Vorteil von Nivolumab in Kombination mit FOLFOX oder XELOX.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen zeigt sich hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende UE und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Beim Endpunkt Abbruch wegen UE liegt ein Nachteil von Nivolumab in Kombination mit FOLFOX oder XELOX vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE negative Effekte von Nivolumab in Kombination mit FOLFOX oder XELOX im Vergleich zu FOLFOX oder XELOX.</p> <p>In der Gesamtschau zeigt sich eine deutliche Verbesserung im Gesamtüberleben. Zudem zeigen sich Vorteile bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Demgegenüber stehen Nachteile beim Endpunkt Abbruch wegen UE, sowie im Detail auch bei den spezifischen UE. Im Ergebnis wird für Nivolumab in Kombination mit FOLFOX oder XELOX im Vergleich zu FOLFOX oder XELOX ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Bei der zugrundeliegenden Studie CheckMate 649 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Studie.</p> <p>Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie als niedrig eingestuft.</p> <p>Die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist jedoch insgesamt endpunktübergreifend reduziert, da ein Anteil der Patientinnen und Patienten bei Studieneinschluss einen unbekanntem bzw. nicht</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>berichteten HER2-Status aufwies, woraus sich Unsicherheiten hinsichtlich des Anteils der Patientinnen und Patienten mit HER2-negativen Adenokarzinomen ergeben.</p> <p>Das Verzerrungspotential wird für das Gesamtüberleben als niedrig bewertet.</p> <p>Das Verzerrungspotential für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wird als hoch eingestuft, zum einen da ein hoher Anteil an Patientinnen und Patienten in der Auswertung unberücksichtigt blieb und zum anderen aufgrund der fehlenden Verblindung der Studie. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE wird ebenso aufgrund des offenen Studiendesigns ein erhöhtes Verzerrungspotential abgeleitet.</p> <p>Insgesamt führen die Limitationen dazu, dass die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen als „Anhaltspunkt“ eingestuft wird.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1303. Nivolumab (Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A21-146, Version 1.0, Stand: 25.02.2022. 2022 [abgerufen am 21.03.2022]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5316/2021-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab_D-762.pdf.

5.5 Stellungnahme: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Datum	06.09.2022
Stellungnahme zu	Nivolumab/Opdivo®
Stellungnahme von	Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH (im folgenden Daiichi Sankyo)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Daiichi Sankyo erwartet die Zulassung im lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ).</p> <p>Aus diesem Grund sehen wir uns im Kreis der Hersteller, die zur frühen Nutzenbewertung von Nivolumab (Opdivo®) in Kombination mit fluoropyrimidin und platinbasierter Kombinationschemotherapie, im Anwendungsgebiet 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), stellungnahmeberechtigt sind.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Anmerkung</p> <p>Im vorgelegten Dossier hat der pU die Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) im Anwendungsgebiet abgeleitet. Dabei wurde auf öffentlich verfügbare Daten des Robert Koch-Instituts, publizierte Daten aus Krebsregistern sowie verfügbare Literatur zurückgegriffen.</p> <p>Aus Sicht von Daiichi Sankyo ist das Vorgehen des pU rechnerisch nachvollziehbar und die Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation der GKV-Versicherung von der Größenordnung weitestgehend plausibel.</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Addendum zur Nutzenbewertung des IQWiG zugrunde. Es ist zu berücksichtigen, dass hierbei von einer Unterschätzung auszugehen ist. Die resultiert zum einen aus einer zu starken Einschränkung der Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten, die auf Grundlage der Verteilung von Patientinnen und Patienten auf verschiedene Therapieoptionen eine palliative Erstlinientherapie erhalten. Zum anderen blieben Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, die bereits eine Therapie</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH (im folgenden Daiichi Sankyo)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zur Ableitung gibt es seitens Daiichi Sankyo folgende Anmerkungen:</p> <p>Der vom pU in Schritt 6 herangezogene Anteil an Patient*innen mit negativem HER-2-Status, in Höhe von 53,3 %, erscheint deutlich unterschätzt (Dijksterhuis et al, 2020). Verfügbare Evidenz aus europäischen Ländern bzw. Publikationen aus Deutschland deuten darauf hin, dass der Anteil der HER2-negativen Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus in Deutschland höher ist (Baretton et al., 2016; Baretton et al., 2019; Haffner et al., 2021; Medizinische Hochschule Hannover, 2022).</p> <p>Für die Anteilsermittlung des negativen HER2-Status schließt der pU auch Patient*innen ein, bei denen der HER2-Status nicht getestet wurde oder trotz Testung der HER2-Status unbekannt blieb. Dies führt zu einer Verzerrung der Anteile. Eine angemessenere Annäherung zur Ermittlung eines Anteilswertes und die anschließende Übertragung auf den deutschen Versorgungskontext, ist die Berechnung anhand der Patientenpopulation, bei der ein Testergebnis vorliegt. Dies führt zu einem wesentlich höheren Anteil eines negativen HER2-Status.</p>	<p>in einem früheren Stadium erhalten haben und einen Progress erleiden können.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo

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

1. Baretton, G., Dietel, M., Gaiser, T., Kirchner, T., Kreipe, H. H., Quaas, A., et al. 2016. HER2-Testung beim Magenkarzinom. *Der Pathologe*, 37(4), 361-6.
2. Baretton G, Kreipe HH, Schirmacher P et al. HER2 testing in gastric cancer diagnosis: insights on variables influencing HER2-positivity from a large, multicenter, observational study in Germany. *Virchows Arch* 2019; 474: 551-560. <https://dx.doi.org/10.1007/s00428-019-02541-9>.
3. Dijksterhuis WPM, Verhoeven RHA, Meijer SL et al. Increased assessment of HER2 in metastatic gastroesophageal cancer patients: a nationwide population-based cohort study. *Gastric Cancer* 2020; 23: 579-590. <https://dx.doi.org/10.1007/s10120-020-01039-7>.
4. Haffner, I., Schierle, K., Raimundez, E., Geier, B., Maier, D., Hasenauer, J., et al. 2021. HER2 Expression, Test Deviations, and Their Impact on Survival in Metastatic Gastric Cancer: Results From the Prospective Multicenter VARIANZ Study. *J Clin Oncol*, 39(13), 1468-78
5. Medizinische Hochschule Hannover. 2022. HER2-Monitor. Verfügbar unter: <https://www.mhh.de/institute-zentren-forschungseinrichtungen/institut-fuer-pathologie/her2-monitor> (abgerufen am Stand 28.02.2022).

5.6 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.03.2022
Stellungnahme zu	Nivolumab (Opdivo)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch</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 1. März 2022 eine Nutzenbewertung zu Nivolumab (Opdivo) von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA veröffentlicht.</p> <p>Nivolumab in einem neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen 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, deren Tumoren PD-L1 (Combined Positive Score [CPS] = 5) exprimieren.</p> <p>Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA zwei Patientengruppen. Für (A) Patienten mit einem Adenokarzinom des Ösophagus legt der G-BA eine Therapie nach Maßgabe des Arztes als Vergleichstherapie fest. Für (B) Patienten mit einem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs legt der G-BA eine Reihe an Chemotherapien fest:</p> <p>Cisplatin in Kombination mit 5-Fluoruracil +/- Folinsäure oder Cisplatin in Kombination mit Capecitabin oder Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluoruracil +/- Folinsäure</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>oder Oxaliplatin in Kombination mit Capecitabin oder 5-Fluorouracil +/- Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel (nur für Patienten in gutem Allgemeinzustand ohne relevante Komorbiditäten). Zugleich definiert der G-BA eine Reihe an Hinweisen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie: zu Patientenpopulation a) Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet: S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) + Cisplatin oder Capecitabin + Cisplatin [XP], 5-Fluorouracil + Cisplatin, 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure (FLO und FOLFOX), Capecitabin + Oxaliplatin, infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Cisplatin [PLF], Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin [ECX], Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin [EOX], Epirubicin + Cisplatin + infusionales 5-Fluorouracil [ECF], Docetaxel + Cisplatin + infusionales 5-Fluorouracil [DCF], 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Epirubicin,</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel (FLOT-Regime).</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung für (A) einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Das IQWiG begründet dies mit der inhaltlichen Unvollständigkeit der Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Morbidität und Nebenwirkungen. Für (B) ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, begründet durch Vorteile beim Gesamtüberleben, trotz der o. g. Unvollständigkeiten. Der Hersteller beansprucht insg. einen Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen.</p>	
<p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicher-weise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.</p> <p>Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischen-zeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Nivolumab nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.</p>	
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist 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 zweckmäßigen 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</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Nivolumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

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:	

5.7 Stellungnahme: AIO, DGHO, DGVS

Datum	22. März 2022
Stellungnahme zu	Nivolumab
Stellungnahme von	<i>AIO, DGHO, DGVS</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Nivolumab (Opdivo®) in Kombination mit Chemotherapie ist ein weiteres Verfahren zur Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Karzinomen des oberen Gastrointestinaltraktes (GI-Traktes). Nivolumab ist zugelassen in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie für die Erstlinienbehandlung des HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinoms von Ösophagus, gastroösophagealem Übergang oder Magen. Die Zulassung ist beschränkt auf Patient*innen mit einer höheren PD-L1-Expression (Combined Positive Score [CPS] ≥ 5) und ohne Nachweis einer Überexpression von HER2. Der G-BA hat mehrere Subgruppen gebildet. Das IQWiG wurde vom G-BA mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutisches Unternehmen und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Subgruppenbildung und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1" data-bbox="163 1070 1370 1311"> <thead> <tr> <th></th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutisches Unternehmen</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ösophagus</td> <td>Therapie nach ärztlicher Maßgabe</td> <td>erheblich</td> <td>Hinweis</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>		G-BA	Pharmazeutisches Unternehmen		IQWiG		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Ösophagus	Therapie nach ärztlicher Maßgabe	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	G-BA	Pharmazeutisches Unternehmen		IQWiG															
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit														
Ösophagus	Therapie nach ärztlicher Maßgabe	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-														

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Magen oder gastroösophagealen Übergang	Platin-haltig in Kombination mit Fluoropyrimidin ± Folinsäure ± Docetaxel	erheblich	Hinweis	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Subgruppenbildung ist nicht sinnvoll. In der Praxis werden die Adenokarzinome des oberen Gastrointestinaltrakts (Ösophagus, gastroösophagealer Übergang und Magen) im Stadium IV zu einer Behandlungsgruppe zusammen. Unterschieden wird nicht nach der Lokalisation, sondern nach biologischen Parametern wie HER2- und PD-L1-Expression. Die Kombination eines Platinderivats mit einem Fluoropyrimidin war Bestandteil des bisherigen Chemotherapie-Standards bei HER2-negativen Adenokarzinomen von Ösophagus, gastroösophagealem Übergang und Magen. Die Kombination ist als ZVT geeignet. Basis der frühen Nutzenbewertung zum Vergleich von Chemotherapie + Nivolumab vs Chemotherapie ist die internationale, multizentrische, offene Studie CheckMate 649. In der Gesamtstudie führte Nivolumab + Chemotherapie gegenüber Chemotherapie zu einer signifikanten Steigerung des progressionsfreien Überlebens und der Gesamtüberlebenszeit, u.a. ausgedrückt durch eine Verbesserung der Überlebensrate nach 3 Jahren. Der positive Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit in der Gesamtstudie ist vor allem auf Patient*innen mit einer höheren PD-L1-Expression (CPS ≥ 5) zurückzuführen. Die Nebenwirkungen entsprechen der Substanzklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren. In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Nivolumab den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). Die Darstellung der PD-L1-Positivität im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ist etwas verwirrend: In den Legenden der Überlebenskurven scheint Positivität als CPS ≥ 1 definiert. 						

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Daten der Studie CheckMate 649 etablieren die Immunchemotherapie als Standard in der Erstlinie von Patient*innen mit metastasiertem, HER2- negativem und PD-L1 exprimierendem Adenokarzinom von Ösophagus, gastroösophagealem Übergang und Magen mit einem PD-L1 CPS ≥ 5.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Ösophaguskarzinome machen ca. 1,5% aller malignen Erkrankungen in Deutschland und 2% der krebisbedingten Todesfälle aus [1]. Klinisch relevant ist die Unterscheidung zwischen Plattenepithel- und Adenokarzinomen sowie Tumorstadium und Lokalisation des Tumors [2, 3]. Beim metastasierten Adenokarzinom besteht beim heutigen Stand des Wissens keine kurative Therapieoption. Vor Einleitung einer Therapie bei Patienten mit Adenokarzinom ist der HER2 Status zu überprüfen, da dieser Auswirkungen auf die Therapiemöglichkeiten hat.</p> <p>Das Magenkarzinom gehört zu den häufigen malignen Erkrankungen (3% der malignen Neuerkrankungen in Deutschland und 4% der krebisbedingten Todesursachen). 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 Patienten wird vor allem vom Stadium, aber auch von Histologie, Allgemeinzustand und Komorbidität bestimmt [4, 5]. Im metastasierten Stadium besteht nach dem heutigen Stand des Wissens keine kurative Therapieoption. Vor Einleitung einer systemischen Therapie im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium ist der HER2 Status zu überprüfen, da dieser Auswirkungen auf die Therapiemöglichkeiten hat.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Weitere Anmerkungen siehe auch unter den spezifischen Aspekten.</p>
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Die Therapieempfehlungen und die Zielvorgaben für die systemische Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinome des oberen Gastrointestinaltraktes sind gleich, unabhängig von der Lokalisation (distaler Ösophagus, gastroösophagealer Übergang oder Magen). Unterschieden wird zwischen HER2-positiven und HER2-negativen Adenokarzinomen. Dieser biologische Marker ist prädiktiv für die weitere</p>	<p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde von den wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und klinischen Experten dargelegt, dass eine Subgruppenbildung in der vorliegenden Indikation nicht sinnvoll sei, da es sich bei Adenokarzinomen des Magens, des gastroösophagealen Übergangs und des</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapie. Die folgenden Aussagen beziehen sich auf das HER2-negative Adenokarzinom. Die Evidenz kann folgendermaßen zusammengefasst werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Beim Magenkarzinom verlängert eine palliativ intendierte Chemotherapie die Überlebenszeit von Patient*innen im Stadium IV im Vergleich zu ausschließlich supportiver Therapie und stabilisiert die Lebensqualität [6, 7]. Bei der Indikationsstellung zur Chemotherapie sind der Allgemeinzustand, die Komorbidität, die Patientenpräferenzen sowie die Toxizität der geplanten Schemata zu berücksichtigen [4]. - Doublet-Chemotherapien auf der Basis von Platin (Cis- oder Oxaliplatin) und einem Fluoropyrimidin sind der empfohlene Standard. [8, 9]. Der Nutzen von Triplets muss kritisch bewertet werden. Der höheren Aktivität von Triplets steht eine vermehrte Therapie-bedingte Toxizität gegenüber. Jüngere Studien zeigen keinen Überlebensvorteil. Sowohl in Doublet- als auch in Triplet-Therapien kann Cisplatin durch Oxaliplatin ohne Verlust an Wirksamkeit ersetzt werden [8, 9]. Aus dem Wechsel ergibt sich ein anderes Toxizitätsspektrum; Cisplatin verursacht mehr Übelkeit, Erbrechen und renale Toxizität, während Oxaliplatin mehr Neuropathie hervorruft. Betreffend des Fluoropyrimidins zeigen Studien im direkten Vergleich, dass Capecitabin intravenöses 5-FU ersetzen kann [4, 9, 10]. - Als eine Alternative zu Platin-basierter Therapie kann (jenseits von Zulassungsfragen) Irinotecan plus 5-FU/Folinsäure (FOLFIRI) gesehen werden, welches in randomisierten Studien als zumindest gleich wirksam wie Cisplatin-basierte Doublet- oder Triplet-Therapie untersucht wurde [11, 12]. - Auch beim Adenokarzinom des Ösophagus besteht im metastasierten Stadium kein kurativer Therapieanspruch. Eine systemische Therapie kann das Überleben bei Patient*innen mit Ösophaguskarzinom im Stadium IV verlängern. Die palliative Chemotherapie wird in nationalen und internationalen Leitlinien als Standard empfohlen [2, 3]. Sie entspricht der Chemotherapie beim Adenokarzinom des Magens. 	<p>Ösophagus um eine histologische Entität handle und die Prognose unabhängig von der Tumorlokalisationen für die betroffenen Patientinnen und Patienten vergleichbar sei. In der Versorgungspraxis werde bei der systemischen Behandlung nicht zwischen den Lokalisationen unterschieden.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und Experten im vorliegenden Verfahren werden die Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinomen des Magens, des gastroösophagealen Übergangs und des Ösophagus zu einer Patientenpopulation zusammengefasst.</p> <p>Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.</p> <p>Die weiteren Ausführungen bezüglich der Evidenz werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
<p>- Bisheriger Standard der systemischen Therapie waren Kombinationen aus Platin- und Fluoropyrimidin-Derivaten [2, 3]. In Ergänzung dieses Standards hat in den letzten Jahren eine Differenzierung der Therapie basierend auf der Histologie, der Expression von PD-L1 [13] und der Expression von HER2 stattgefunden.</p> <p>-</p> <p>Daten aus der Zulassungsstudie zu Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinom des oberen GI-Traktes sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p><i>Tabelle 2: Systemische Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Karzinom von Ösophagus, gastroösophagealem Übergang oder Magen</i></p>							
Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜLZ ⁵ (HR ³)
Janjigian, 2021 [14], Dossier	alle	Chemotherapie	Chemotherapie + Nivolumab	1581	46 vs 58 ⁶	6,8 vs 7,7 0,77 ⁷	11,6 vs 13,8 0,80 p = 0,0002
	PD-L1 CPS ≥1	Chemotherapie	Chemotherapie + Nivolumab	1296		6,9 vs 7,5 0,74	11,3 vs 14,0 0,77 p < 0,0001
	PD-L1 CPS ≥5	Chemotherapie	Chemotherapie + Nivolumab	955	45 vs 60	6,0 vs 8,2	11,1 vs 14,4

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
						0,69 p < 0,0001	0,71 p < 0,0001
	PD-L1 CPS ≥5, Magen	Chemotherapie	Chemotherapie + Nivolumab	837		6,1 vs 8,3 0,69 p < 0,0001	11,1 vs 14,5 0,68 p < 0,0001
	PD-L1 CPS ≥5, Ösophagus	Chemotherapie	Chemotherapie + Nivolumab	118		5,5 vs 6,8 0,74 n. s. ⁸	11,3 vs 11,2 0,73 n. s.
<p>¹ N - Anzahl Patient*innen; ² RR – Remissionsrate; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ PFÜ – Progressionsfreies Überleben, in Monaten; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberleben, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. s. - nicht signifikant;</p> <p>In dieser Indikation wurde Nivolumab im Oktober 2021 für die EU zugelassen.</p>							

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

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 Nivolumab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>Die Festlegungen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie folgen den früheren Zulassungsbestimmungen und den bisherigen Empfehlungen der Fachgesellschaften [2-5]. Der Kontrollarm der Zulassungsstudie entspricht der ZVT.</p> <p>Seit der Zulassung von Pembrolizumab beim Ösophaguskarzinom gehört auch die Kombination mit diesem Immuncheckpoint-Inhibitor zum Therapiestandard, allerdings nur für Patient*innen mit einem PD-L1 CPS $\geq 10\%$. Diese molekularpathologisch definierte Gruppe ist nicht deckungsgleich mit den Zulassungsbedingungen für Nivolumab beim metastasierten Adenokarzinom des Ösophagus. In dieser komplexen Situation und angesichts der sehr rezenten Zulassung von Pembrolizumab halten wir eine Platin- und Fluoropyrimidin-haltige Chemotherapie für die angemessene ZVT.</p>	<p>Gemäß aktuellen Leitlinien und schriftlicher Äußerung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften ist für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus mit negativem HER2-Status mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-haltigen Doublet- oder Triplet-Chemotherapie angezeigt. Bei der Auswahl der Therapieregime sind Allgemeinzustand, Alter, Begleiterkrankungen und Komorbidität zu berücksichtigen. Ist eine Docetaxel-basierte Dreifachkombination indiziert, sollten aufgrund der geringeren Toxizität modifizierte Schemata dem klassischen DCF-Regime vorgezogen werden.</p> <p>In Leitlinien werden verschiedene Platin- und Fluoropyrimidin-basierte</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

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>Kombinationschemotherapien genannt^{19,20,21,22}:</p> <ul style="list-style-type: none"> - S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) + Cisplatin - 5-Fluorouracil (FU) + Cisplatin - 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure [FLO und FOLFOX] - Capecitabin + Cisplatin [XP] - Capecitabin + Oxaliplatin - infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Cisplatin [PLF] - Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin [ECX] - Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin [EOX] - Epirubicin + Cisplatin + infusionales 5-Fluorouracil [ECF] - Docetaxel + Cisplatin + infusionales 5-Fluorouracil [DCF]

¹⁹ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2019. Magenkarzinom - Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs; S3-Leitlinie. Langversion 2.0

²⁰ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2021. Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus; S3-Leitlinie. Langversion 3.0

²¹ Alberta Health Services, 2020. Gastric cancer, Version 5.

²² National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2018. Oesophago-gastric cancer – Assessment and management in adults.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

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"> - 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Epirubicin - infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel (FLOT-Regime) <p>Auch laut Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren zur vorliegenden Nutzenbewertung sind das Adenokarzinom des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus als eine histologische Entität zu betrachten. Vor diesem Hintergrund wird auch in der Versorgungspraxis hinsichtlich des therapeutischen Vorgehens im Rahmen der systemischen Erstlinientherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium nicht zwischen den genannten Lokalisationen unterschieden.</p> <p>Insgesamt stehen mit den benannten Behandlungsoptionen mehrere Therapieoptionen zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen HER2-negativen</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

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>Adenokarzinom des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus zur Verfügung. Eine Zulassung zur Behandlung des Adenokarzinoms des Magens weisen jedoch nur die Wirkstoffe 5-Fluorouracil, Capecitabin, Docetaxel, Epirubicin, Folinsäure und Tegafur / Gimeracil / Oteracil auf. 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. Der Wirkstoff Docetaxel ist für die Behandlung von Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs zugelassen. Für die Behandlung des Adenokarzinoms des Ösophagus sind die Wirkstoffe 5-Fluorouracil, Cisplatin sowie Folinsäure zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.</p> <p>Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden die in den Leitlinien</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

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>genannten, obenstehend aufgelisteten Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet. Diese Wirkstoffkombinationen sind für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gleichermaßen geeignet. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.</p> <p>Die Möglichkeit der nicht zulassungskonformen Anwendung von Wirkstoffen in einer klinischen Studie lässt jedoch keine Schlussfolgerungen über deren Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV zu. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten. Eine zulassungsüberschreitende Verordnung im Einzelfall nach den Kriterien der ständigen Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum nicht in der Arzneimittel-Richtlinie</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

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>geregelten Off-Label-Use bleibt hiervon unberührt.</p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist zudem Pembrolizumab in der Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zugelassen. In der Nutzenbewertung konnte für die Patientengruppe der Erwachsenen mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-negativen Adenokarzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score (CPS \geq 10) im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe kein Zusatznutzen festgestellt werden. Bei Pembrolizumab in der Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten handelt es sich um eine noch recht neue Behandlungsoption, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist. Daher wird diese</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

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)
		Behandlungsoption derzeit nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlagen der frühen Nutzenbewertung ist CheckMate 649 (CA209-649) eine internationale, multizentrische, offene Phase-III-Studie einer Chemotherapie mit FOLFOX oder XELOX versus Chemotherapie mit Nivolumab. Der größere Teil der rekrutierten Patient*innen hatte ein Adenokarzinom des Magens. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [14] und aktuell mit längerer Nachbeobachtungszeit vorgestellt [15].</p> <p>Datenschnitte erfolgten im Juli 2020 und im Juli 2021.</p>	Für die Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit FOLFOX oder XELOX liegen Daten zur relevanten Teilpopulation aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie CheckMate 649 zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.
	<p>4. 3. Dossier</p> <p>Im Dossier wird für die Endpunkte Gesamtüberlebenszeit und progressionsfreies Überleben die Population der PD-L1-positiven Patient*innen ausgewertet. Diese werden im allgemeinen und auch in der Legende definiert als PD-L1 CPS $\geq 1\%$. Nach Gesamtstudienauswertung wären dies 1.296 Patient*innen [14].</p>	Insgesamt wurden in die beiden relevanten Studienarme 1581 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Die relevante Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinomen des Magens, des gastroösophagealen Übergangs

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

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)
	Ausgewertet wurden die Ergebnisse von 955 Patient*innen. Das entspräche der Zahl der Patient*innen mit einem PD-L1 CPS $\geq 5\%$ und den Zulassungsbedingungen. Hier ist eine Klarstellung, ggf. eine Korrektur erforderlich.	oder des Ösophagus mit PD-L1-Expression CPS ≥ 5 umfasst insgesamt 955 Patientinnen und Patienten, wovon 473 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (Nivolumab in Kombination mit FOLFOX oder XELOX) und 482 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (FOLFOX oder XELOX) behandelt wurden.
	<p>4. 4. Endpunkte</p> <p>4. 4. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit war ko-primärer Endpunkt von CheckMate 649. Hier zeigte sich sowohl in der Gesamtpopulation als auch bei Patient*innen mit einem PD-L1 CPS $\geq 1\%$ als auch bei Patient*innen mit einem PD-L1 CPS ≥ 5 ein signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab. Der Unterschied wurde größer mit steigender PD-L1-Expression.</p> <p>Der Nutzen ist in allen lokalisationsbezogenen Subgruppen ableitbar, im Wesentlichen jedoch durch die zahlenmäßig größte Gruppe der Patient*innen mit Magenkarzinom bedingt. Bei Patient*innen mit Ösophaguskarzinom ist der Vorteil nicht statistisch signifikant. Die Untergruppe ist allerdings auch nicht groß genug, um eine ausreichend valide biometrische Auswertung vorzunehmen. Wissenschaftlich ergibt sich kein Grund für diese ungeplante Untergruppenanalyse.</p> <p>Nach 36 Monaten lag die Überlebensrate im Nivolumab-Arm mit 21,6% mehr als doppelt so hoch wie in der</p>	Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich für die relevante Teilpopulation (PD-L1-positiv-Population) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit FOLFOX oder XELOX, dessen Ausmaß als eine deutliche Verbesserung hinsichtlich der Verlängerung der Überlebenszeit bewertet wird.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

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)
	Kontrollgruppe mit 9,0%. Im längeren Follow-up wurden die HR Daten der CheckMate 649 für die Überlebenszeiten weiter besser.	
	<p>4. 4. 2. Morbidität</p> <p>4. 4. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate</p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit war zweiter, koprimärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Hier zeigte sich Verlängerung der medianen, progressionsfreien Überlebenszeit um 1-2 Monate.</p> <p>Die Remissionsraten wurden durch die Kombination mit Nivolumab um absolut 10-15% erhöht und liegen jetzt über 50%.</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das PFS ist in der Studie CheckMate 649 operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression nach RECIST-Kriterien Version 1.1 oder Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Unter Nivolumab in Kombination mit FOLFOX oder XELOX war das PFS für die relevante Teilpopulation (PD-L1-positiv-Population) im Vergleich zu FOLFOX oder XELOX statistisch signifikant verlängert.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

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>Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach RECIST-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p>
	<p>4. 4. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zu Krankheitssymptomatik, patientenbezogener Lebensqualität und zum Gesundheitszustand wurden mittels des validierten, allgemeinen Fragebogens FACT-Ga erhoben.</p>	<p>Es zeigte sich hinsichtlich des Endpunkts FACT-Ga (Gesamtscore) für die relevante Teilpopulation (PD-L1-positiv-Population) ein statistisch signifikanter Vorteil von Nivolumab in Kombination mit FOLFOX oder XELOX. Für die Subskalen PWB, SWB, EWB sowie FWB zeigte sich kein statistisch</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

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)
	Für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-Ga zeigte sich für die PD-L1-positive Population ein signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab bei der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität.	signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Subskala GaCS lagen keine Auswertungen über den Zeitraum vor, über den der Gesamtscore berechnet wurde.
	<p>4. 4. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3-5 war im Nivolumab-Arm mit 59 vs 44% im Chemotherapie-Arm signifikant erhöht. Das Muster der immunvermittelten Nebenwirkungen entspricht dem bekannten Spektrum von Nivolumab.</p>	Zusammenfassend lässt sich wegen des negativen Effektes bei den Therapieabbrüchen aufgrund von UE ein Nachteil der Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit FOLFOX oder XELOX feststellen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse lagen im Detail Nachteile von Nivolumab in Kombination mit FOLFOX oder XELOX vor.
	<p>4. 5. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG wurde ohne Beteiligung von Patientenvertreter*innen erstellt.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

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>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Nivolumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [16, 17].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 Nivolumab Adenokarzinom des oberen GI-Traktes, PD-L1 CPS ≥ 5 4</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Bei Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Adenokarzinom von Ösophagus, gastroösophagealem Übergang oder Magen besteht ein großer, ungedeckter medizinischer Bedarf. Der Nachweis der Wirksamkeit der Immuncheckpoint-Inhibitoren hat einen wichtigen Teil dieser Lücke gefüllt.</p> <p><u>CheckMate 649</u></p> <p>Die Studie Checkmate-649 zeigt einen statistisch signifikanten, klinisch relevanten Vorteil in der Erstlinientherapie durch die Kombination von Nivolumab mit Chemotherapie. In der Gesamtstudie führte Nivolumab + Chemotherapie gegenüber Chemotherapie zu einer signifikanten Steigerung der Ansprechrate, der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit sowie der Überlebensrate nach 3 Jahren. Der positive</p>	<p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit FOLFOX oder XELOX liegen Daten zur relevanten Teilpopulation aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie CheckMate 649 zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit FOLFOX oder XELOX. Das Ausmaß des</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

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>Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit ist vor allem durch Patient*innen mit einer höheren PD-L1-Expression (CPS ≥ 5) bedingt. Dies entspricht auch dem primären Endpunkt der Studie, auf welchen die statistische Analyse ausgerichtet war. Weitere nicht geplante und daher auch nicht statistisch fundierte Subgruppenanalytik ist mit großer Vorsicht zu interpretieren. Im längeren Follow-up wurden die Daten für das HR weiter besser [15].</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Eine Platin- und Fluoropyrimidin-haltige Chemotherapie ist geeignet beim HER2-negativen Adenokarzinom von Ösophagus und Magen.</p> <p><u>PD-L1-Positivität</u></p> <p>Die Diskussion über die optimalen, Therapie-steuernden Parameter für den Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren begleitet uns seit den ersten Zulassungen von Immuncheckpoint-Inhibitoren. Die Bestimmung der PD-L1-Expression ist ein geeigneter Parameter zur Vorhersage des Ansprechens auf die Immuntherapie. Dennoch entspricht ein solch statischer Grenzwert nur teilweise dem biologischen Kontinuum. So ist es nicht verwunderlich, dass in der Zulassungsstudie zum Einsatz von Pembrolizumab beim Ösophaguskarzinom nicht ein CPS ≥ 10 sondern ≥ 5 als Grenzwert identifiziert wurde [14].</p> <p><u>Ösophaguskarzinom</u></p>	<p>Effektes wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.</p> <p>Daten zur Krankheitssymptomatik wurden in der Studie CheckMate 649 nicht erhoben.</p> <p>Zum Gesundheitszustand liegen aus der Studie CheckMate 649 keine verwertbaren Daten vor.</p> <p>Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels FACT-Ga) zeigt sich ein Vorteil von Nivolumab in Kombination mit FOLFOX oder XELOX.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen zeigt sich hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende UE und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Beim Endpunkt Abbruch wegen UE liegt ein Nachteil von Nivolumab in Kombination mit FOLFOX oder XELOX vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE negative Effekte von</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

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-Inhibitoren verbessern auch die Ansprechraten und die Überlebenszeit bei Patient*innen mit Adenokarzinom des Ösophagus. Das wurde für Pembrolizumab gezeigt und jetzt durch die Daten zu Nivolumab bestätigt. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens ist aufgrund der relativen niedrigen Zahl eingeschlossener Patient*innen schwierig und macht wissenschaftlich keinen Sinn.</p> <p>Die Daten zu Nivolumab etablieren die Immunchemotherapie als Standard in der Erstlinie von Patient*innen mit metastasiertem, HER2- negativem und PD-L1 exprimierendem Adenokarzinom des oberen GI-Traktes. Eine solche langfristige Verbesserung der Überlebenszeit wurde für Chemotherapiekombinationen bisher nicht beobachtet. Diese Ergebnisse stellen nach unserer Einschätzung eine bedeutsame Verbesserung der Therapieoption für diese Patienten dar.</p>	<p>Nivolumab in Kombination mit FOLFOX oder XELOX im Vergleich zu FOLFOX oder XELOX.</p> <p>In der Gesamtschau zeigt sich eine deutliche Verbesserung im Gesamtüberleben. Zudem zeigen sich Vorteile bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Demgegenüber stehen Nachteile beim Endpunkt Abbruch wegen UE, sowie im Detail auch bei den spezifischen UE. Im Ergebnis wird für Nivolumab in Kombination mit FOLFOX oder XELOX im Vergleich zu FOLFOX oder XELOX ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Bei der zugrundeliegenden Studie CheckMate 649 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Studie.</p> <p>Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie als niedrig eingestuft.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

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>Die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist jedoch insgesamt endpunktübergreifend reduziert, da ein Anteil der Patientinnen und Patienten bei Studieneinschluss einen unbekanntem bzw. nicht berichteten HER2-Status aufwies, woraus sich Unsicherheiten hinsichtlich des Anteils der Patientinnen und Patienten mit HER2-negativen Adenokarzinomen ergeben.</p> <p>Das Verzerrungspotential wird für das Gesamtüberleben als niedrig bewertet.</p> <p>Das Verzerrungspotential für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wird als hoch eingestuft, zum einen da ein hoher Anteil an Patientinnen und Patienten in der Auswertung unberücksichtigt blieb und zum anderen aufgrund der fehlenden Verblindung der Studie. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE wird ebenso aufgrund des offenen Studiendesigns ein erhöhtes Verzerrungspotential abgeleitet.</p> <p>Insgesamt führen die Limitationen dazu, dass die Aussagesicherheit für den</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

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)
		festgestellten Zusatznutzen als „Anhaltspunkt“ eingestuft wird.

Literaturverzeichnis

1. https://www.gekid.de/wp-content/uploads/2022/01/krebs_in_deutschland_2021.pdf ; Zugriff 4. März 2022
2. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Oktober 2018. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-023OL.html>
3. Stahl M et al.: Ösophaguskarzinom, Onkopedia, April 2021. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom/@@guideline/html/index.html>
4. 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
5. Lordick F et al.: Magenkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status März 2021. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom/@@guideline/html/index.html>
6. Glimelius B, Ekstrom K, Hoffman K et al.: Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. Ann Oncol 8:163-168, 1997. [PMID:9093725](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9093725/)
7. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W et al.: Chemotherapy for advanced gastric cancer. Cochrane Database Syst Rev 2017; CD004064. [DOI:10.1002/14651858.CD004064.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004064.pub4).
8. 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](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.9378)
9. 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa073149)
10. 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](https://doi.org/10.1093/annonc/mdp047)
11. 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](https://doi.org/10.1093/annonc/mdn166)
12. 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](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.1011)
13. 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](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01234-4)

14. Janjigian YY, Shitara K, Möhler 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](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00797-2)
15. <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/nivolumab-nivo-plus-chemotherapy-chemo-or-ipilimumab-ipi-vs-chemo-as-first-line-1l-treatment-for-advanced-gastric-cancer-gastroesophageal-j> *Annals of Oncology* (2021) 32 (suppl_5): S1283-S1346. 10.1016/annonc/annonc741
16. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
17. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. *Ann Oncol* 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Nivolumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 12. April 2022

von 10.00 Uhr bis 10.52 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS)**:

Frau Friedrich

Herr Mathes

Herr Dr. Gilg

Frau Ehrhart

Angemeldeter Teilnehmender für die **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)**:

Herr Prof. Dr. Arnold

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender der Firma **Astellas Pharma GmbH**:

Herr Schmidt

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Frau Dr. Abromeit

Frau Seypt

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Pharma GmbH**:

Frau Pisarenko

Frau Schuh

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Daiichi Sankyo Deutschland GmbH**:

Herr Bauer

Frau Fischer

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Es ist genau 10 Uhr. Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir haben heute noch einige Anhörungen und beginnen mit Nivolumab, neues Anwendungsgebiet, Kurzform HER2-negatives, fortgeschrittenes oder metastasiertes Adenokarzinom des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus bei Erwachsenen. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 25. Februar dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer, BMS, dann Astellas Pharma GmbH, Daiichi Sankyo Deutschland GmbH, MSD Sharp & Dohme, Novartis Pharma und von den Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss wieder die Anwesenheit kontrollieren, da wir auch heute ein Wortprotokoll führen und deshalb protokolliert werden muss, wer uns Rede und Antwort gestanden und wer der Sitzung beigewohnt hat. Für BMS müssten zugeschaltet sein Frau Friedrich, Herr Mathes, Herr Dr. Gilg und Frau Ehrhart, für die DGHO Herr Professor Wörmann, für die AIO Herr Professor Arnold – er fehlt noch, Fragezeichen –, dann für Astellas Herr Schmidt, für MSD Frau Abromeit und Frau Seypt, für Novartis Frau Pisarenko und Frau Schuh, für Daiichi Herr Bauer und Frau Fischer und für den vfa Herr Dr. Rasch. – Ist jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall. Ich frage noch mal nach Herrn Arnold. Herr Arnold, sind Sie mittlerweile zugeschaltet? – Nicht.

Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht die wesentlichen Belange und Punkte zur Dossierbewertung und zum Dossier insgesamt vorzutragen, und dann würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für Bristol-Myers? – Bitte schön, Frau Friedrich, Sie haben das Wort.

Frau Friedrich (BMS): Das mache ich, Herr Professor Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Friedrich, Sie haben das Wort.

Frau Friedrich (BMS): Vielen herzlichen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die freundliche Begrüßung. Wir freuen uns sehr, heute zu einer erneuten Anhörung zu Nivolumab bei Ihnen sein zu dürfen.

Bevor ich auf die aus unserer Sicht wichtigen Punkte eingehe, möchte ich gern das Team vorstellen, das gemeinsam mit mir heute Ihre Fragen beantworten wird. Das ist zum einen Frau Ehrhart, die für alle methodischen statistischen Aspekte zuständig ist, Herr Dr. Gilg, der die Fragen aus der medizinischen Perspektive beantworten wird, Herr Mathes, der alle weiteren Fragen zum Dossier beantworten wird, und ich, Iris Friedrich, ich leite im Market Access bei BMS Deutschland den Bereich der soliden Tumoren, also der Onkologie.

Ich möchte gern zunächst ein paar Worte zur vorliegenden Indikation sagen. Mit Nivolumab wurde erstmals ein Immunonkologikum in Kombination mit bisheriger Standardchemotherapie im gesamten vorliegenden Anwendungsgebiet in Deutschland zugelassen. Die Prognose für diese Patienten ist sehr ungünstig und der ungedeckte medizinische Bedarf aus unserer Sicht sehr hoch. So liegt zum Beispiel die relative 5-Jahres-Überlebensrate für die größte Patientengruppe in diesem Anwendungsgebiet, nämlich die Patienten im Stadium IV, bei unter 5 Prozent. Therapieziel ist daher die Verlängerung des Überlebens bei gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität. Dieses Therapieziel kann aus unserer Sicht nun durch den Einsatz von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie erheblich besser als bisher erreicht werden.

Bevor ich die aus unserer Sicht relevanten Punkte für die Nutzenbewertung nenne, möchte ich vorab auf zwei Aspekte zur Auswertung eingehen. Das ist zum einen die gemeinsame Betrachtung der Patienten mit Adenokarzinomen des oberen Gastrointestinaltraktes, das heißt, von Ösophagus bis Magen, und zum anderen die Ergebnisse des ersten versus den dritten Datenschnitt.

Zum ersten Punkt: Aus unserer Sicht haben wir es bei den Adenokarzinomen des oberen GI-Traktes mit einer Indikation zu tun, die sich über zwei benachbarte Organe erstreckt, nämlich den Ösophagus und den Magen. Warum sehen wir das so? Zunächst ist die Erstlinienbehandlung weitestgehend identisch, und die Ergebnisse sind vergleichbar, was sich auch in den Leitlinienempfehlungen widerspiegelt. So umfasst die zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet ebenfalls fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapien. Diese schließen mit FOLFOX bzw. XELOX auch die Kontrollmedikation in der Zulassungsstudie, der CheckMate 649, ein.

Zweitens zeigt sich in unserer Studie keine Effektmodifikation durch die Lage des Tumors. Vielmehr sind die Ergebnisse, auch wenn man sich Teilpopulationen gemäß den beiden Organen anschaut, konsistent, sowohl in der Effektrichtung als auch in der Effektgröße. Daher ist aus unserer Sicht eine gemeinsame Betrachtung der Patienten mit Adenokarzinom des oberen GI-Traktes, das heißt von Ösophagus bis Magen, und damit eine Nutzenbewertung, basierend auf der gesamten Studienpopulation, mit PD-L1-Expressionen von CPS ≥ 5 sachgerecht.

Zum zweiten Punkt, das heißt, zu den Datenschnitten: Wir haben mit unserer Stellungnahme die Ergebnisse zu Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen des dritten Datenschnitts umfangreich nachgereicht. Wenn man die Ergebnisse der beiden Datenschnitte gegenüberlegt, so sind sie nicht nur beim Gesamtüberleben, sondern auch über die weiteren betrachteten Endpunkte hinweg sehr konsistent. Beispielsweise liegt das Hazard Ratio beim EQ-5D-VAS beim ersten Datenschnitt bei 0,6 und beim dritten Datenschnitt bei 0,65. Beim FACT-Ga liegt das Hazard Ratio einmal bei 0,55 beim ersten und 0,57 beim zweiten Datenschnitt. Aus unserer Sicht sind die Ergebnisse insgesamt bewertbar und der Zusatznutzen damit quantifizierbar. Egal, ob man sich also den ersten oder den dritten Datenschnitt anschaut, ergibt sich aus unserer Sicht aufgrund folgender Ergebnisse ein erheblicher Zusatznutzen für Nivolumab im gesamten Anwendungsgebiet:

Das sind erstens bedeutende Vorteile beim Gesamtüberleben. Das Sterberisiko wurde unter der Kombination von Nivolumab mit Chemotherapie statistisch signifikant um 30 Prozent gegenüber alleiniger Chemotherapie gesenkt. Zweitens. Bedeutende Vorteile bei der Morbidität und Lebensqualität. Die Kombination mit Nivolumab reduzierte das Risiko für die Verschlechterung der Morbidität und Lebensqualität statistisch signifikant um rund ein Drittel bis zur Hälfte gegenüber alleiniger Chemotherapie. Drittens gibt es keine signifikanten Nachteile bei schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie. Das Nebenwirkungsprofil von Nivolumab ist zudem gut charakterisiert.

Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren, herzlichen Dank, dass wir diese einleitenden Worte sprechen konnten. Wir freuen uns nun darauf, mit Ihnen diese und weitere Aspekte zu diskutieren und gehen sehr gerne auf Ihre Fragen ein. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Friedrich, für diese Einführung. – Ich stelle fest, dass Herr Professor Arnold seit 10:05 Uhr zugeschaltet ist. Herzlich willkommen, Herr Arnold! Wir sind sehr froh, dass wir Sie jetzt auch dabei haben. – Ich knüpfe mit der ersten Frage an das an, was Sie ausgeführt haben, Frau Friedrich. Sie haben eine gemeinsame Betrachtung über verschiedene Indikationen vorgenommen und ausgeführt, die würden in der Erstlinie identisch behandelt, und die Effekte seien auch einigermaßen gleichgerichtet. Deshalb meine Frage an die Kliniker, also an Herrn Professor

Wörmann und Herr Professor Arnold: Wir haben hier, wie Frau Friedrich ausgeführt hat, Patienten mit drei verschiedenen Tumorlokalisationen, die eingeschlossen sind. In der zweckmäßigen Vergleichstherapie haben wir aber nach Tumorlokalisation differenziert, und auch in einigen der vorgelegten Studiendaten zeigen sich entsprechende Unterschiede. Deshalb wäre es für uns interessant, wenn Sie aus Ihrer Sicht dazu Stellung nehmen könnten, wie Sie die Therapieeffekte in Abhängigkeit von der Lokalisation des Tumors bewerten. – Das ist die erste Frage an die Kliniker.

Zweite Frage geht an den pharmazeutischen Unternehmer – auch drauf sind Sie ein wenig eingegangen, Frau Friedrich –: Sie haben jetzt im Stellungnahmeverfahren noch entsprechende Auswertungen zum dritten Datenschnitt vorgelegt. Sie haben das zunächst nicht getan. Wir haben aktuelle dritte Datenschnittdaten nicht gesehen. Die Masse der Auswertungen, die mit dem Dossier eingereicht wurden, bezog sich auf den ersten Datenschnitt. Da stellt sich die Frage der formalen Unvollständigkeit und möglicher Gründe, die einer vollständigen Vorlage der Daten aus dem dritten Datenschnitt schon mit dem Dossier hätten entgegenstehen können. Dazu hätte ich gerne von Ihnen einige tiefergehende Erläuterungen, wieso auf entsprechenden Hinweis des IQWiG für alle in Betracht kommenden und relevanten Domänen und Endpunkte die Daten aus dem dritten Datenschnitt jetzt erst mit dem Dossier vorgelegt worden sind. – Aber zunächst einmal die Frage an die Kliniker zu den drei Tumorlokalisationen. Ist das – ich verkürze das jetzt bewusst – insoweit belanglos, als dass wir hier von eigentlich gleichen Wirkungen ausgehen können und in der Versorgungspraxis, jetzt unabhängig von der Tumorlokalisation, mit gleicher zweckmäßigen Vergleichstherapie gearbeitet wird, oder muss man die drei Tumorlokalisationen differenziert betrachten? Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Professor Wörmann, bitte schön, und dann Herr Professor Arnold.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht fange ich an. Ist das okay?

Herr Prof. Dr. Arnold (AIO): Sehr gern.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, ich könnte hier sehr konsequent an das anschließen, was wir in der letzten Anhörung zu Pembrolizumab beim Ösophaguskarzinom diskutiert haben. Da haben wir, glaube ich, ziemlich ausführlich ausgeführt, dass es beim Ösophaguskarzinom in der Tat zwei unterschiedliche Tumoren gibt. Das eine ist das Plattenepithelkarzinom, hier im proximal, also im oberen Anteil, und das Adenokarzinom im unteren Anteil. Der kritische Punkt dabei ist, dass die Histologie unterschiedlich ist, aber vor allem auch das Patientenkollektiv und die Ätiologie des Plattenepithelkarzinoms etwas anderes ist. Dazu hatten wir beim letzten Mal ausgeführt: Hauptrisikofaktoren für das Plattenepithelkarzinom und Ösophagus sind Rauchen und hoher Alkoholkonsum. Das macht in der Morbidität und allem Drumherum ein anderes Patientenkollektiv aus als das, das wir beim Adenokarzinom sehen.

Beim Adenokarzinom ist dominierend jetzt die Histologie und dann – und das ist wichtig – darunter die weitere Subklassifikation, zunächst histologisch, nämlich, ob HER2 exprimiert wird. Auch daraus definiert sich für das Gesamtadenokarzinom eine andere Therapie, nämlich mit einer Kombination einer Anti-HER2-Therapie, oder/ und PD-L1-Expression – und das ist das, worauf wir jetzt mit den Immuncheckpointinhibitoren abheben. Auch das haben wir beim letzten Mal schon diskutiert. Das heißt, für uns ist das Adenokarzinom eine andere Entität, wenn man so will, als das Plattenepithelkarzinom, und das ist, wie gerade ausgeführt, nicht nur formal, sondern inzwischen auch therapiesteuernd dem ähnlich, was wir mit dem Ösophaguskarzinom des Übergangskarzinoms machen und auch das Magenkarzinom.

Wir halten das für so wichtig, dass wir vor wenigen Wochen in „Onkopedia“ die Leitlinien sogar komplett aktualisiert und genau diese Punkte herausgearbeitet haben, damit diese Unterschiede deutlich werden und der Unterschied ist Adenokarzinome im Ösophagus

versus Plattenepithelkarzinom. Deshalb: von uns aus ja, wir können das als eine Entität sehen, halten es aber für schlüssiger als in der vorherigen Studie, die wir diskutiert haben, wo Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome zusammengefasst wurden. Das fanden wir viel problematischer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Arnold.

Herr Prof. Dr. Arnold (AIO): Vielleicht nur als Ergänzung dazu: Um das zu verstehen, muss man fast medizinhistorisch argumentieren. Ösophaguskarzinome waren die Tumoren, die in der Speiseröhre sind, Magenkarzinom waren die, die im Magen sind. Für die lokale Therapie, das heißt für die chirurgische oder strahlentherapeutische Therapie, hat die unterschiedliche Lokalisation eine erhebliche Bedeutung. Die Chirurgen würden sagen, das ist eine Erkrankung, die man chirurgisch anders behandelt. Für die medizinisch-onkologische Therapie eines nicht mehr operablen, das heißt systemtherapeutisch zu behandelnden Tumors, sind diese Unterschiede aber nicht da. Es ist im Gegenteil eher, wenn man so will, ein biologisches Kontinuum der Lokalisation vom unteren Ösophagus über den gastrointestinalen Übergang in den Magen hinein. Wir würden heute, sowohl was die zweckmäßige Vergleichstherapie angeht, als auch was jede Form von experimenteller oder neuer Therapie angeht, von einer Entität ausgehen, systemtherapeutisch unabhängig von der Lokalisation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Arnold. Klare Aussagen. – Jetzt noch an den pharmazeutischen Unternehmer die Frage erster, dritter Datenschnitt. Dann habe ich Frau Pitura, Herrn Dr. Jantschak, Herrn Sievers und Frau Friedrich von BMS. Aber zunächst der pharmazeutischen Unternehmer, also Frau Friedrich, vermute ich, zu dem ersten und dritten Datenschnitt.

Frau Friedrich (BMS): Ja, genau, darauf gehe ich gerne ein, und darauf war auch das X von mir im Chat bezogen. – Der dritte Datenschnitt wurde für das OS, also für das Gesamtüberleben präspezifiziert und durchgeführt. Daher haben wir diesen Endpunkt im Rahmen des Dossiers für diesen Datenschnitt dargestellt. Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnittes war schon bei mehr als 90 Prozent der Patienten die Behandlung beendet. Wir haben die Ausführungen des IQWiG in der Nutzenbewertung sehr ernst genommen und bedauern, dass der Eindruck entstanden sein könnte, wir hätten das nicht direkt schon mit eingereicht. Wir haben uns deshalb bemüht, mit der Stellungnahme alle Endpunkte jenseits von OS umfangreich nachzureichen, um für die Nutzenbewertung alle erforderlichen Daten bereitzustellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Friedrich. – Frau Pitura, Herr Dr. Jantschak, Herr Sievers. – Frau Pitura, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Pitura: Guten Morgen! Meine Frage knüpft an die Eingangsfrage von Professor Hecken nach der Subgruppenaufteilung an und richtet sich an Professor Wörmann und Professor Arnold. Wie Sie eben erläutert und auch in Ihrer Stellungnahme geschrieben haben, wird in der Versorgungspraxis nicht nach der Lokalisation, sondern nach biologischen Parametern wie dem HER2-Status und der PD-L1-Expression unterschieden. Herr Professor Wörmann, Sie haben gerade zum Patientenkollektiv und der Ätiologie ausgeführt, und Professor Arnold, Sie sagten, Sie sehen hier eine Entität. Wir haben hier im Anwendungsgebiet nur Patienten mit Adenokarzinom. Könnten Sie genauer erläutern, wie sich diese drei Gruppen, also die Patienten mit Karzinom des Ösophagus, des gastroösophagealen Übergangs oder des Magens, unterscheiden? Gibt es Unterschiede im Hinblick auf die Prognose bei diesen Patientengruppen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Pitura. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, wir haben dazu nicht viele unterschiedliche Meinungen. Ich greife direkt das auf, was Herr Professor Arnold eben gesagt hat. In der

systemischen Therapie des metastasierten Karzinoms ist das eine schreckliche Krankheit. Das ist eine Krankheit mit einer sehr ungünstigen Prognose, und wenn Sie das mit anderen Tumoren vergleichen, zum Beispiel dem, was wir beim Lungenkarzinom erreichen, ist das wirklich eine Erkrankung mit einem high unmet medical need. Wenn Sie das als Vergleich, als Bestätigung noch mal anschauen wollen, wenn Sie sich die aktuelle Studie und den Vergleichsarm mit der Chemotherapie anschauen, dann sehen Sie, wie kurz die Überlebenszeiten sind. Da liegen wir im Bereich von etwa zehn Monaten. Das ist in allen drei Entitäten nicht unterschiedlich. Das heißt, die Prognose ist gleich schlecht, wenn wir von drei Entitäten – also eigentlich von drei Lokalisationen reden. Das ist das Adenokarzinom in dieser Gruppe, unter Ösophagus, Übergang und Magen haben diese unter Chemotherapie eine so schlechte Prognose. Das ist der Punkt, von dem wir ausgegangen waren.

Da ist der Punkt, dass wir uns heute hinsetzen und schauen, welche Gruppe wir innerhalb dieser für uns einheitlichen Entität bei drei Lokalisationen mit neuen Arzneimitteln verbessern können. Das Erste, das wir geschafft haben, ist, dass wir die Anti-HER2-Therapien dazugesetzt haben. Da haben wir Trastuzumab, was ganz spannend ist. Es kommen auch neue Medikamente, eines davon diskutieren wir nachher, die man noch zusätzlich einsetzen könnte. Im Moment haben wir als zweite Option den PD-L1-Status. Bei PD-L1 ist es ein bisschen schwierig, da können wir gleich den nächsten Punkt aufmachen. Wir schauen uns PD-L1 an, und dann müssen wir sehen: 5 oder 10, was ist die Grenze? Die Firmen haben – in Anführungsstrichen – leider in den Studien nur durchschnittliche Grenzen gesetzt. Dann haben wir, wenn wir die Grenze bei 5 oder 10 setzen, jetzt die Option, entweder Nivolumab zusätzlich einzusetzen, oder bei der Grenze 10 das Pembrolizumab auch zusätzlich einzusetzen. Aber die Zusammenfassung ist genau das, was wir versuchten, am Anfang zu sagen: Eine histologische Entität in drei unterschiedlichen Lokalisationen und in der systemischen Therapie ohne Unterschied.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Arnold.

Herr Prof. Dr. Arnold (AIO): Herr Professor Hecken, ich knüpfe gleich ohne relevante Ergänzung an. Für die metastasierte Erkrankung ist die klinische Präsentation der Patienten fast gleich, weil sie durch die vorwiegend peritoneale oder hepatische Metastasierung getrieben wird, nicht durch den Tumor an der Stelle, an der er ist, weil sich in den meisten Fällen oder Rezidive nach Entfernung dessen oder bei einem lokal kontrollieren Tumorgeschehen die Therapie abspielt. Noch mal: Für die lokale Therapie ist der Unterschied erheblich, für die metastasierte Situation oder die nicht kurable Situation ist der klinische Unterschied unerheblich. Aber Herr Professor Wörmann hat es sehr gut zusammengefasst: Die Prognose ist in allen drei Subgruppen, wenn man so will, gleich schlecht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Arnold. – Frau Pitura, ist die Frage beantwortet?

Frau Pitura: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, okay, danke. – Herr Vervölgyi dazu? Dann würde ich Sie dazwischen nehmen.

Herr Dr. Vervölgyi: Genau, danke. – Ich glaube, Herr Arnold hat das gerade beantwortet. Ich hatte die Frage nicht nur nach der Prognose, sondern auch nach der Symptomatik der Patienten aufgrund der unterschiedlichen Lokalisation der Tumore und dann wiederum im Hinblick darauf, wie vergleichbar die drei Entitäten in Bezug auf die Symptomatik des Primärtumors eigentlich sind. Dazu hätte ich eine Nachfrage.

Herr Prof. Dr. Arnold (AIO): Darf ich antworten? – Ohne es komplizierter machen zu wollen, aber da ist die Symptomatik, die wir bei unterschiedlichen Lokalisationen des

Magenkarzinoms haben, mitunter unterschiedlicher als die Unterschiede zwischen gastroösophagealem Übergangskarzinom und Magenkarzinom. Es gibt Typen von Magenkarzinomen, wo die gesamte Magenwand infiltriert ist, kaum Lymphknoten außen herum. Die Patienten haben ihre Beschwerden besonders dadurch gebildet. Umgekehrt: Wenn bei Patienten lymphonoduläre Metastasierung vorliegt, sind die Beschwerden oder ist die klinische Symptomatik vorwiegend durch die Lymphknoten und die entsprechenden Funktionseinschränkungen da. Das heißt, da sind fast die Unterschiede innerhalb der Entitäten oder der Unterentitäten oder der Untergruppen größer als zwischen denen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Arnold. – Herr Dr. Jantschak, danach Herr Sievers.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe auch eine Frage zu diesem Komplex Subgruppenzuordnungen an Herrn Professor Wörmann und Herrn Professor Arnold. Ich bin jetzt etwas verwirrt. Vielleicht können Sie mir ein wenig zur Klarheit verhelfen. Wir haben das bei Pembrolizumab diskutiert. Dort hatten wir Plattenepithel- und Adenokarzinom in der Studie vereint beim Ösophaguskarzinom. Dort habe ich Ihre Stellungnahme so verstanden, dass der OS-Vorteil durch die Plattenepithelpatienten getrieben wurde. Das heißt, sie hatten einen Vorteil im Median von ungefähr fünf Monaten. Das heißt also, der Vorteil in der Pembrolizumab-Studie wurde durch die Patienten mit Plattenepithelkarzinom dargestellt. Jetzt haben wir hier eine Studie mit Patienten, wo man sagen kann: Die Patienten mit Magenkarzinom profitieren erst mal auf jeden Fall und scheinbar recht deutlich. Dann ergibt sich für mich die Frage: Was ist jetzt eigentlich mit den Ösophaguskarzinompatienten unter Behandlung mit der Immuntherapie? Sie können nicht einmal profitieren und einmal nicht profitieren, in Abhängigkeit, wo man sie letzten Endes zuordnet. Da ergibt sich für mich ein gewisser Widerspruch. Oder ist das tatsächlich nur ein Powerproblem?

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich hatte mich gemeldet, bevor Sie die Frage mit dem letzten Satz selbst beantwortet haben. Also, noch mal der Hinweis: In der Anhörung zu Pembrolizumab hatten wir, glaube ich, ziemlich deutlich gemacht, dass Adeno und Platte für uns der große Unterschied ist. In der Studie war dominierend Plattenepithelkarzinom in der Histologie mit einer relativ kleinen Gruppe von Patienten und auch nicht dafür gepowert, bei dem Adenokarzinom einen Unterschied zu zeigen. Aber auch da hatten wir darauf hingewiesen, dass es in dieser Gruppe zusätzlich die HER2- und PD-L1-Optionen gibt. Das ist jetzt dasselbe Thema, aber genau umdreht. Von oben haben wir weniger Zahlen gehabt, also von oben gerechnet das Plattenepithelkarzinom und Ösophagus, und beim Ösophagus dann im unteren Teil Adenokarzinom war die Gruppe klein. Wenn man jetzt von unten nach oben rechnet, vom Magenkarzinom, ist das die dominierende Gruppe in dieser Studie und relativ wenige im distalen Ösophaguskarzinom; auch nicht gepowert die Studie. Die Unterschiede im Hazard Ratio sind gleich, aber eben nicht dafür gepowert.

Im Moment haben wir das Gefühl, dass diese kleine Gruppe von Patienten mit dem distalen Adenokarzinom zu Ösophagus darunter leidet, dass sie nicht genügend sind, was wir gut finden für die Patienten, Ihnen aber für Ihre Problematik nicht hilft, weil die Gruppe in jedem Fall so klein ist, dass die Studie dafür nicht gepowert war, und dementsprechend gehen sie unter. Rein vom Hazard Ratio und von der Biologie sehen wir dasselbe. Deshalb: In der Gesamtbewertung haben wir das zusammengefasst, klar. Gut wäre es, wenn wir eine Studie nur Adenokarzinom des unteren Ösophagus hätten, eine Studie gepowert mit 1.000 Patienten, um den Unterschied zu zeigen. Das kann man, glaube ich, mit diesen Daten jetzt nicht mehr machen. Da wir diese Patienten sowieso so zusammenfassen wie vorhin ausführlich diskutiert, ist das im Moment eine Schwachstelle, mit der wir leben, wobei wir in der Leitlinie gesagt haben, wir machen den Analogieschluss wegen der Biologie und des Vorteils, der mit dem Hazard Ratio daliegt, ich glaube 0,73 beim Overall Survival, das den Patienten zugutekommen muss. Ich sehe aber die Schwachstelle in der Power.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Arnold, dito, oder?

Herr Prof. Dr. Arnold (AIO): Dito, keine Ergänzung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ist Ihre Frage beantwortet und die Verwirrung etwas neutralisiert, Herr Dr. Jantschak? – Dann habe ich Frau Dr. Müller noch dazu, danach kommt Herr Sievers vom GKV-SV. – Frau Dr. Müller dazu.

Frau Dr. Müller: Danke, Herr Professor Hecken. – Ich habe eine Nachfrage zu dem Komplex, den Herr Dr. Jantschak eben angesprochen hat. Ich habe Sie jetzt so verstanden, Professor Wörmann und Professor Arnold – aber bitte korrigieren Sie mich –: Ein Powerproblem sehen Sie in beiden Fällen, sowohl bei der Pembrolizumab-Bewertung mit der kleinen Gruppe des Adenokarzinoms als auch hier mit der relativ kleinen Gruppe des Ösophaguskarzinoms, aber der Unterschied, weshalb Sie bei Pembrolizumab gesagt haben, Sie würden da keine Übertragung machen und hier sozusagen sagen, das ist aus Ihrer Sicht, wenn ich das richtig verstehe, eine Gruppe mit drei Lokalisationen, ist einfach, dass dort aufgrund der Histologie aus Ihrer Sicht eine Übertragung nicht möglich war, dass es aber, wenn ich Sie richtig verstanden habe, nicht eine Aussage in der Hinsicht ist, dass Sie damit ausschließen, dass Pembrolizumab möglicherweise auch beim Adenokarzinom helfen könnte. Man kann es dort nur nicht datenbasiert gemeinsam auswerten, und hier sehen Sie das anders. Ist das so richtig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Frau Dr. Müller, für die Frage. – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja, Frau Müller, ich fühle mich von Ihnen gut verstanden. Ich kann das etwas aufhellen: Es macht trotzdem noch ein kleines Problem, dass die Grenzwerte in den beiden Studien nicht dieselben waren. Da haben wir einmal über $CPS \geq 10$ geredet und einmal über $CPS \geq 5$. Insofern kann man es nicht so ganz komplett übertragen, obwohl wir denken, dass die Antikörper in ihrer Wirksamkeit sehr ähnlich sind. Das macht es schwierig, direkt einen Vergleich zu machen, auch was die Daten anbelangt. Grundsätzlich war das genau das, was wir ausdrücken wollten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Arnold, dito?

Herr Prof. Dr. Arnold (AIO): Ja, auch dazu keine Ergänzung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann haben wir jetzt Herrn Sievers, GKV-SV. – Herr Sievers, bitte.

Herr Sievers: Vielen Dank. – Guten Morgen in die Runde. Ich hätte auch eine Frage an Professor Arnold und Professor Wörmann zu den Dosierungen von 5-FU. Dabei ist uns aufgefallen, dass hier zwischen den Lokalisationen unterschieden wird, und wir haben uns die Frage gestellt, ob es ein unterschiedliches Ansprechen auf die Chemotherapien gibt oder woraus diese verschiedenen Dosierungsempfehlungen resultieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Sievers. – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): 20 Jahre Publikation von Professor Arnold, das muss er jetzt in zwei Sätzen zusammenfassen.

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

Herr Prof. Dr. Arnold (AIO): Es ist Medizinhistorie. Das heißt, das ist in der Tat nicht inhaltlich begründet, nicht aufgrund der unterschiedlichen Sensibilität oder Sensitivität für Tumoren gegenüber dem Medikament, sondern aufgrund der Historie aus den jeweiligen Entitäten, aus denen man traditionellerweise kommt. Ich habe es anfangs gesagt, wir hatten

anfangs die Adenokarzinome des Ösophagus sehr viel mehr mit dem Ösophagus betrachtet als Adenokarzinomgesamtheit. Danach sind die jeweiligen lokalen Therapieschemata entstanden, und danach sind die systemischen Therapieschemata entstanden, ohne dass daraus ein wirklich substanzieller Unterschied bezüglich der Wirksamkeit ableitbar wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Sievers, ist die Frage beantwortet?

Herr Sievers: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann schaue ich in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Ich hätte noch eine Frage an den Hersteller, und zwar bezieht sich das auf die Eingangsfrage, Herr Hecken, auf die Nachreichung des dritten Datenschnittes. Sie haben in Ihrer Stellungnahme geschrieben, dass inzwischen Daten zum dritten Datenschnitt vorliegen würden. Ich habe das so interpretiert, dass es die vorher gar nicht gab, aber theoretisch wäre es schon möglich gewesen, sie auch mit dem Dossier vorzulegen. Sehe ich das richtig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Friedrich.

Frau Friedrich (BMS): Ich möchte es noch einmal wiederholen: Der dritte Datenschnitt wurde für das OS präspezifiziert und durchgeführt. Damit haben wir nur diesen Endpunkt im Rahmen des Dossiers für den Datenschnitt dargestellt. Zudem waren bereits zum Zeitpunkt des ersten Datenschnittes schon mehr als 90 Prozent der Patienten nicht mehr unter Behandlung. Wir bedauern, dass dieser Eindruck entstanden sein könnte, dass wir hier etwas nicht mit eingereicht haben. Wir haben das sehr ernst genommen und deshalb mit der Stellungnahme alles umfangreich nachgereicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Vervölgyi, das beantwortet Ihre Frage nicht.

Herr Dr. Vervölgyi: Nicht so richtig, ich nehme das zur Kenntnis. Das Argument mit den Patienten unter Behandlung ist schwierig, wenn die Endpunkte weiter erhoben werden. Das ist grundsätzlich kein valides Argument, zu sagen, da kann nicht mehr viel an Information dazukommen. Wir sehen, dass in der Studie zum ersten Datenschnitt noch bis zu 30 Prozent unter Beobachtung waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Ich sehe dazu keine Anmerkung. – Weitere Fragen, bitte! – Keine? – Doch, Herr Sievers.

Herr Sievers: Ich habe eine Frage zum mittleren Alter in der Studie. Das lag bei 61 bzw. bei 60 Jahren, und wie ich der „Onkopedia“ entnommen habe, liegt das mittlere Erkrankungsalter für Männer bei 72 bzw. 76 Jahren. Daher meine Frage, inwiefern die Daten hier bei dieser deutlich jüngeren Population auf die Versorgung in der Realität übertragbar sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Sievers. – Wer möchte dazu etwas sagen? Herr Professor Wörmann oder Herr Professor Arnold? – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann vielleicht vorsichtig anfangen. Grundsätzlich haben wir zwei Themen zu diskutieren. Das eine ist: Ja, wir haben immer das Problem, dass wir in Studien, bei denen zum Beispiel ein niedriger ECOG-Status als Eingangskriterium verlangt war, jüngere Patienten haben als in der Gesamtpopulation. Ganz konkret ist hier das Thema: Wir haben insgesamt eine hochdosierte 5-FU-Therapie, und wir haben eine Platintherapie als Vergleichstherapie. Es gibt eine Reihe von Patienten – wenn Sie als mittleres Alter 72 Jahre nehmen, dann hat die Hälfte ein entsprechend höheres Alter –, die wir von vornherein für eine solche Kombinationstherapie für nicht qualifiziert halten würden. Die kommen auch nicht in diese Studien hinein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Arnold.

Herr Prof. Dr. Arnold (AIO): Keine substanzielle Ergänzung. Wir haben allerdings keinen Hinweis darauf, dass wir irgendeine altersspezifische oder altersensitive Wirksamkeit von irgendeinem Medikament in der Therapie des Adenokarzinoms des Magens oder Ösophagus haben. Insofern, glaube ich, dass der Allgemeinzustand die Altersfrage ganz klar überdominiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Sievers, ist die Frage beantwortet?

Herr Sievers: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt hat sich dazu Herr Dr. Gilg von BMS gemeldet, dann hatte sich Herr Dr. Vervölgyi noch mal gemeldet. – Herr Dr. Gilg.

Herr Dr. Gilg (BMS): Ich wollte studienspezifisch zur Problematik des Alters kurz ergänzen, dass sich auch in den Subgruppenanalysen nach Alter keine Effektmodifikation zeigt und insgesamt konsistente Ergebnisse in den Subgruppen nach Alter, auch in der CheckMate 649, der zugrunde liegenden Studie, zu sehen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Gilg. – Herr Dr. Vervölgyi, Sie hatten sich noch einmal um 10:33 Uhr gemeldet.

Herr Dr. Vervölgyi: Genau. – Ich habe noch eine Nachfrage an den Hersteller, und zwar geht es um die Daten zu den Endpunkten EQ-5D und zum FACT-G und FACT-Ga. In der Dossierbewertung haben wir geschrieben und begründet, warum in diesem Fall aufgrund unterschiedlicher Beobachtungszeiten die Betrachtung, der, wie Sie das nennen, dauerhaften Verschlechterung nicht sachgerecht ist, und beschrieben, dass es notwendig wäre, die Daten zur erstmaligen Verschlechterung zu haben, um die Ergebnisse insgesamt beurteilen zu können. Das haben Sie jetzt mit der Stellungnahme nicht nachgereicht, weder für den ersten noch für den dritten Datenschnitt. Können Sie das bitte noch mal erläutern?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Vervölgyi. Wer macht das? – Frau Ehrhart.

Frau Ehrhart (BMS): Ja, gern. – Aus unserer Sicht ist die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung in diesem Fall die relevante Analyse, um die langfristigen Effekte der Behandlung auf die Morbidität und die Lebensqualität abschätzen zu können. Trotz des palliativen Settings, in dem wir uns hier befinden, können sich Patienten auch wieder verbessern, und aus unserer Sicht ist deshalb die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung die relevante Analyse.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Vervölgyi, möchten Sie das kommentieren?

Herr Dr. Vervölgyi: Ja, das möchte ich gerne. – Es ist so, dass in dem Fall – das haben Sie auch in Ihrer Stellungnahme erläutert – gerade die Endpunkte zum FACT-System nur bis zum Therapieende erhoben werden. Deshalb ist es schwierig, eine langfristige Verschlechterung bei den Patienten zu beurteilen, die nach Behandlung weiterleben und weiter beobachtet werden könnten. Insofern zum ersten Punkt: Das überhaupt als dauerhafte Verschlechterung zu bezeichnen, ist wahrscheinlich nicht so ganz stichhaltig, wenn man sich überlegt, was man eigentlich bei den Patienten messen möchte. Das ist doch: Wie geht es den Patienten bis zu ihrem Lebensende? Dafür wäre es notwendig, die Endpunkte bis zum Lebensende zu erheben. Das haben Sie zwar mit dem FACT-G7 in einer verkürzten Version erhoben, die aus unserer Sicht aber nicht die komplette gesundheitsbezogene Lebensqualität abbildet. Insofern ist es schwierig, das mit dem FACT-G, der das voll umfänglicher abbildet, zu erfassen.

Hinzukommt, dass wir hier unterschiedliche Beobachtungszeiten haben, weil im Nivolumab-Arm die Patientinnen und Patienten länger beobachtet, weil sie auch länger behandelt werden. In dem Fall ist es – das haben wir in der Dossierbewertung geschrieben – schwieriger möglich, eine dauerhafte Verschlechterung zu erreichen. Insofern kommt es hier gegebenenfalls – und das haben wir in der Vergangenheit in mehreren Fällen gesehen – zu der Möglichkeit der Verzerrung zugunsten des Nivolumab-Arms. Insofern wäre es notwendig, tatsächlich die erstmalige Verschlechterung zu betrachten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt hat sich dazu Herr Professor Arnold gemeldet. Bitte schön, Herr Professor Arnold.

Herr Prof. Dr. Arnold (AIO): Herr Dr. Vervölgyi, das ist eines meiner Lieblingsthemen, dass wir in der Tat diese Daten eigentlich nur bis zur Progression beobachten und die nachfolgende Verschlechterung entweder durch die voranschreitende Erkrankung oder die nachfolgende ineffektive und möglicherweise toxischere Nachfolgetherapie nicht mit abdecken, die dann aber genauso für den längeren Erhalt der Lebensqualität sprechen würde, wenn wir Patienten länger behandeln. Da möchte ich auf Ihr letztes Argument eingehen. Das längere Behandeln ist sozusagen eine Funktion der längeren Kontrolle, also des längeren progressionsfreien Überlebens. Damit bestätigt es mehr, dass dann aus patientenbezogener Sicht eine positive Situation vorliegt, wenn ein Patient länger behandelt werden kann und länger eine kontrollierte Erkrankung hat. Das heißt, die Dinge bedingen sich gegenseitig. Ich würde absolut dafür plädieren, dass man bei zukünftigen Untersuchungen die Zeit über die Progression hinaus begleitet und dokumentiert. Aber wo wir jetzt gerade sind, würde ich sagen, ist dem Argument von Frau Ehrhart eigentlich nichts hinzuzufügen, nämlich, dass die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hier sehr gut mit dem progressionsfreien Überleben korreliert und wir den besten Parameter aus diesem Datensatz an der Hand haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Arnold. – Ich habe jetzt Herrn Mathes von BMS und dann würde ich Herrn Dr. Vervölgyi noch einmal das Wort geben.

Herr Mathes (BMS): Ich möchte noch etwas zu der Erhebung sagen, dann zu der möglichen Verzerrung und auch zur dauerhaften Verschlechterung. Erst mal zur Erhebung: Wie Sie schon dargestellt haben: Wir haben den FACT-G7 mit den 27 Items umfassend während der Therapie vollständig erhoben, und danach wurde er in seiner Kurzform als der FACT-G7 erhoben, um den Aufwand der Patienten bei der Beantwortung der Fragen zu minimieren. Der FACT-G7 ist validiert und zeigt eine belastbare Korrelation mit dem FACT-G. Da der FACT-G7 nur verkürzt erhoben wurde, können wir den FACT-Ga Gesamtscore und auch den FACT-G nur bis zum Therapieende berechnen. Aber wir sehen, dass alle vier Skalenwerte – also der FACT-Ga Gesamtscore, der FACT-G, der FACT-G7 und auch die FACT-GaCS – konsistent sind. In allen vier Skalenwerten zeigen sich statistisch signifikante Vorteile für die Gesamtpopulation. Somit sind aus unserer Sicht im Rahmen der Lebensqualität gemäß FACT-Ga auch der FACT-G7 und die GaCS einzubeziehen.

Zum zweiten Punkt, zur möglichen Verzerrung des FACT-Ga und des FACT-G: Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen belaufen sich auf lediglich ein bis zwei Erhebungszeitpunkte, sodass die Möglichkeiten für eine Verzerrung gering sind.

Als Drittes zu den Komponenten: Wir haben uns für die dauerhafte Verschlechterung die Komponenten angeschaut und sehen, dass die Hauptkomponente der Ereignisse, eine Verschlechterung ist, die an zwei oder mehr Zeitpunkten hintereinander anhält. Eine einzelne Verschlechterung und dann feine Daten treten nur bei sehr wenigen Patienten auf. Das sind unter 15 Prozent der Patienten, abhängig von dem Skalenwert. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Mathes. – Frau Dr. Müller dazu, dann noch mal Herr Dr. Vervölgyi zum Resümee.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank für die Diskussion hier. Ich will dazu noch etwas sagen, der vfa ist heute auch da. – Herr Dr. Vervölgyi hat schon ausgeführt, dass unter bestimmten Bedingungen, die im Moment noch relativ häufig gegeben sind, nämlich Erhebung des Progresses, wenn man eine bestätigte Verschlechterung definiert, die bis zum Schluss bestätigt wird, dass dann praktisch die Wahrscheinlichkeit, dass etwas bestätigt wird, geringer ist in dem Arm, der einfach unterschiedlichen Beobachtungszeiten, der länger nachbeobachtet wird. Bei dem, der kürzer nachbeobachtet wird, ist sozusagen eine Bestätigung zum früheren Zeitpunkt, also weniger Bestätigungen reichen für eine bestätigte Verschlechterung aus. Die Problematik gibt es. Ich sage es einmal so: Wir diskutieren das methodisch intensiv, haben es intensiv diskutiert. Diese Problematik gibt es nicht immer, manchmal ist da keine Verzerrung, auch wenn Sie die bestätigte Verschlechterung präspezifiziert haben oder die mehrfach bestätigte oder dauerhaft bestätigte Verschlechterung.

Es ist für den G-BA sehr hilfreich, wenn Sie als pharmazeutischer Unternehmer in Zukunft regelhaft die erstmalige Verschlechterung als zusätzliche Analyse vorlegen, damit man darüber diskutieren kann. Wir haben Probleme damit, wenn wir das immer nachfordern. Dann gibt es das hin und her, weil es aufgrund dieser methodischen Diskussion hilfreich ist, wenn die bestätigte Verschlechterung herangezogen wird, dann auch beides vorliegen zu haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Müller. – Jetzt habe ich Frau Friedrich von BMS dazu, dann noch mal Herrn Dr. Vervölgyi, der die Diskussion losgetreten hat, er darf sie dann auch abbinden. Danach fragen wir, ob es noch Fragen zum Wirkstoff gibt, weil: Methodische Diskussionen sind immer schön. – Frau Friedrich.

Frau Friedrich (BMS): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Noch einmal zu dem Thema der dauerhaften oder bestätigten Verschlechterung versus erster Verschlechterung: Wir haben in den verschiedenen Nivolumab-Dossiers über die letzten Monate und Jahre immer die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung dargestellt. Wir haben jetzt aber, Frau Dr. Müller und Herr Dr. Vervölgyi, Ihren Wunsch mitgenommen, die Zeit bis zur ersten Verschlechterung zu sehen. Wir nehmen das für alle zukünftigen Dossiers mit und können auch gerne, wenn das für die Nutzenbewertung in diesem Fall hilfreich ist, die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die relevanten Fragebögen als Sensitivitätsanalyse nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Friedrich. – Frau Dr. Müller hatte ihren Appell über das jetzige Dossier hinaus auch ausdrücklich an den vfa gerichtet, weil das bei uns regelhaft zu Diskussionen führt, die man möglicherweise vereinfachen könnte. Ich sehe jetzt für mich keinen Mehrwert, aber wenn es jemand anders sieht, wenn Sie jetzt dann quick and dirty irgendetwas vorlegen würden. Aber es ist in manchen Situationen wichtig für eine Gesamteinschätzung und erspart uns die eine oder andere Diskussion. – Herr Dr. Vervölgyi, bitte, noch mal, wenn Sie es jetzt zusammenfassen wollen.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich glaube, dass das meiste schon gesagt worden ist. Frau Friedrich, Sie haben vollkommen recht. In den vergangenen Verfahren haben wir das so gemacht und auch so akzeptiert. Die Konsistenz ist sicherlich wichtig, aber wenn man merkt, die Herangehensweise ist doch nicht der richtige Weg, muss man die methodische Entwicklung berücksichtigen und damit umgehen. Herr Mathes hat gerade gesagt, dass die Verzerrung hier gering ist. Das kann man nur beurteilen, wenn man auch die erstmalige hat; denn sonst ist es schwer zu beurteilen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber es hilft. Herr Dr. Vervölgyi, es wird uns jetzt hier konkret, glaube ich, nichts mehr helfen, wenn das jetzt noch käme, oder, weil Frau Friedrich das angeboten hat? Also, ich kann es jetzt nicht beurteilen.

Herr Dr. Vervölgyi: Das kann ich ad hoc auch nicht beurteilen, das müssten wir sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Dr. Müller noch mal.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, dass Sie das angeboten haben. Ich kann jetzt nicht sagen, was dabei herauskommt, aber ich denke, es kann helfen, die Diskussion zu verifizieren oder zu falsifizieren. Ich weiß nicht, Herr Dr. Vervölgyi, korrigieren Sie mich: Das würde es wahrscheinlich schon?

Herr Dr. Vervölgyi: Ja, genau. Das sind, wie gesagt, die Punkte, die wir gerade diskutiert haben. Die kann man nur beurteilen, wenn man die erstmalige auch sieht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann schauen Sie, was Sie noch zusammenbasteln können, Frau Friedrich. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz kurz: Natürlich entscheiden wir als Fachgesellschaft nicht mit, aber wir hängen uns da schon ziemlich rein und beschäftigen uns über Monate mit den Dossiers, bekommen manche auch vorher zugeschickt, damit wir vertraulich hineinschauen können. Für uns ist es wirklich mühsam, wenn Sachen wie relevanter dritter Datenschnitt und jetzt noch komplett andere Endpunkte hereinkommen, ohne unsere Möglichkeit, das zu kommentieren. Nicht, dass das kriegsentscheidend sein möchte, aber es ist schon frustrierend für viele der Experten bei uns, wenn so etwas alles erst hinterher und ohne Transparenz entschieden wird. Ja, ich sehe den Vorteil, aber vom Verfahren her ist das nicht unsere Wunschvorstellung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Da haben Sie recht, Herr Professor Wörmann. – Okay? – Dann weitere Fragen. – Keine. – Dann würde ich Frau Friedrich die Gelegenheit geben, zusammenfassend ihre Sichtweise darzustellen. – Bitte schön, Frau Friedrich.

Frau Friedrich (BMS): Vielen herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich glaube, wir haben heute über zwei große Themenkomplexe diskutiert, das eine ist die gemeinsame Betrachtung über die verschiedenen Organe hinweg, und das andere sind die beiden Datenschnitte. Ich möchte noch einmal betonen, dass wir bedauern, dass der Eindruck entstanden ist, dass wir etwas nicht direkt schon mit eingereicht haben. Wir haben nach besten Möglichkeiten versucht, alles mit der Stellungnahme nachzureichen, um eine gute Bewertung durch den G-BA ermöglichen zu können. Aus unserer Sicht sind die nun vorliegenden Ergebnisse über beide Datenschnitte hinweg für alle Endpunkte der Nutzenbewertung sehr konsistent. Wir haben durch die Hinzugabe von Nivolumab zur Standardchemotherapie eine 30-prozentige Reduktion des Risikos, zu versterben, wir haben zudem Vorteile in der Morbidität, in der Lebensqualität und sehen auf Basis all dieser Vorteile einen Zusatznutzen für Nivolumab in diesem Anwendungsgebiet. – Vielen herzlichen Dank. Wir reichen sehr gerne die Zeit bis zur ersten Verschlechterung als Sensitivitätsanalyse nach, wenn das für die Bewertung hilfreich ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke schön, Frau Friedrich. – Herzlichen Dank an die beiden Experten, Herrn Professor Wörmann und Herrn Professor Arnold. Herr Professor Wörmann, wir sind jetzt noch über weitere Anhörungen zusammen, Herr Professor Arnold, Ihnen noch einen schönen Resttag. Danke auch an den pharmazeutischen Unternehmer.

Damit können wir diese Anhörung beenden. Wir machen in 8 Minuten mit dem metastasierten triple-negativen Mammakarzinom weiter. Bis dahin unterbreche ich die Sitzung. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 10:52 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: 2021-B-103-z Nivolumab

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

Nivolumab

[zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Magenkarzinoms, Karzinoms des gastroösophagealen Übergangs oder des Adenokarzinoms des Ösophagus]

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
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:	
Nivolumab L01XC17 Opdivo®	Zugelassenes Anwendungsgebiet: 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.
Tegafur / Gimeracil / Oteracil L01BC53 Teysono®	Teysono ist für die Behandlung von fortgeschrittenem Magenkrebs bei Erwachsenen indiziert bei Gabe in Kombination mit Cisplatin.
Capecitabin L01BC06 generisch	Xeloda wird angewendet: <ul style="list-style-type: none"> - in Kombination mit einem platinhaltigen Anwendungsschema als First-line-Therapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms (siehe Abschnitt 5.1)
5-Fluorouracil L01BC02 generisch	<ul style="list-style-type: none"> - Fortgeschrittenes Magenkarzinom - Fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom
Doxorubicin L01DB01 generisch	<ul style="list-style-type: none"> - fortgeschrittenes Magenkarzinom
Epirubicin L01DB03 generisch	Epirubicin ist für die Behandlung folgender maligner Erkrankungen in Mono- und Kombinationsschemata angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> - fortgeschrittenes Magenkarzinom

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Mitomycin L01DC03 generisch</p>	<p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> – fortgeschrittenes Magenkarzinom – fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom
<p>Docetaxel L01CD02 generisch</p>	<p>Adenokarzinom des Magens Docetaxel Ribosepharm 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.</p>
<p>Cisplatin L01XA01 generisch</p>	<p>Cisplatin ist als Monosubstanz bzw. in Kombination mit anderen Zytostatika bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – zur Kombinationschemotherapie (auch in Verbindung mit Radiochemotherapie) bei fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen.
<p>Trastuzumab L01BC59 generisch</p>	<p>Metastasiertes Magenkarzinom Herceptin ist in Kombination mit Capecitabin oder 5-Fluorouracil und Cisplatin indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, die bisher keine Krebstherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben.</p>
<p>Folinsäure V03AF03 Leucovorin®</p>	<p>Calciumfolinat ist indiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> – in Kombination mit 5-Fluorouracil in der zytotoxischen Therapie.

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) 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: 2021-B-103-z (Nivolumab)

Auftrag von: Abteilung Arzneimittel
Bearbeitet von: Abteilung Fachberatung Medizin
Datum: 4. Januar 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 G-BA-Beschlüsse / IQWiG-Berichte.....	6
3.2 Cochrane Reviews	7
3.3 Systematische Reviews.....	10
3.4 Leitlinien.....	25
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	46
Referenzen	48
Anhang	50

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluorouracil
AEG-Tumore	Karzinome des gastroösophagealen Übergangs
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CDR	Clinical Decision Rule
CI	Confidence Interval
DCF	Docetaxel, Cisplatin und 5-Fluorouracil
ECF	Epirubicin, Cisplatin und 5-Fluorouracil
ECRI	ECRI Guidelines Trust
ECX	Epirubicin, Cisplatin und Capecitabin
EK	Expertenkonsens
Embase	Excerpta Medica Database
EOX	Epirubicin, Oxaliplatin und Capecitabin
FAMTX	5-Fluorouracil, Doxorubicin und Methotrexat
FFS	Failure Free Survival
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FLO	5-Fluorouracil/Folinsäure und Oxaliplatin
FLOT	Docetaxel, Oxaliplatin, und 5-Fluorouracil/Folinsäure
FOLFIRI	Folinsäure, 5-Fluorouracil und Irinotecan
FUP	5-Fluorouracil und Cisplatin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HR	Hazard Ratio
IHC	Immunhistochemie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IV	Intravenous

LoE	Level of Evidence
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival
PFS	Progression-Free Survival
PLF	5-Fluorouracil, Folinsäure und Cisplatin
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RR	Relative Risk
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SR	Systematic Review
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization
XP	Capecitabin und Cisplatin

1 Indikation

Erstlinientherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Magenkarzinoms, Karzinoms des gastroösophagealen Übergangs oder des Adenokarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Magenkarzinom, Karzinoms des gastroösophagealen Übergangs und des Adenokarzinoms des Ösophagus* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 05.11.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 2636 Quellen. 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 Quellen 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 16 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA-Beschlüsse / IQWiG-Berichte

G-BA, 2012 [4].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Dezember 2012 - Tegafur / Gimeracil / Oteracil.

Anwendungsgebiet

Teysono® ist für die Behandlung von fortgeschrittenem Magenkrebs bei Erwachsenen indiziert bei Gabe in Kombination mit Cisplatin.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist die Zweifachkombination 5-Fluorouracil oder Capecitabin.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der Zweifachkombination von Cisplatin mit 5-Fluorouracil oder Capecitabin: Der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gilt als nicht belegt.

3.2 Cochrane Reviews

Wagner, A. D. et al., 2017 [12].

Chemotherapy for advanced gastric cancer.

Fragestellung

To assess the efficacy of chemotherapy versus best supportive care (BSC), combination versus single-agent chemotherapy and different chemotherapy combinations in advanced gastric cancer.

Methodik

Population:

- participants with histologically confirmed, unresectable (as decided by a multidisciplinary team), recurrent or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction without any prior chemotherapy or radiotherapy

Intervention/Komparator:

- First-line chemotherapy plus best supportive care (BSC) versus BSC alone
- First-line combination versus single-agent chemotherapy
- First-line 5-FU/cisplatin/anthracycline-containing combinations versus 5-FU/cisplatin combinations (without anthracyclines)
- First-line 5-FU/cisplatin/anthracycline-containing combinations versus 5-FU/anthracycline combinations (without cisplatin)
- First-line chemotherapy with irinotecan versus non-irinotecan-containing regimens
- First-line chemotherapy with docetaxel versus non-docetaxel-containing regimens
- First-line chemotherapy with capecitabine versus 5-FU-containing regimens.
- First-line chemotherapy with oxaliplatin versus the same regimen containing cisplatin
- First-line taxane-platinum-fluoropyrimidine combinations versus taxane-platinum (without fluoropyrimidine)
- First-line S-1 versus 5-FU-containing regimens

Endpunkte:

- OS, Tumor response/progression, AEs, QoL

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE and Embase up to June 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

-

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 64 RCTs, of which 60 RCTs (11,698 participants)

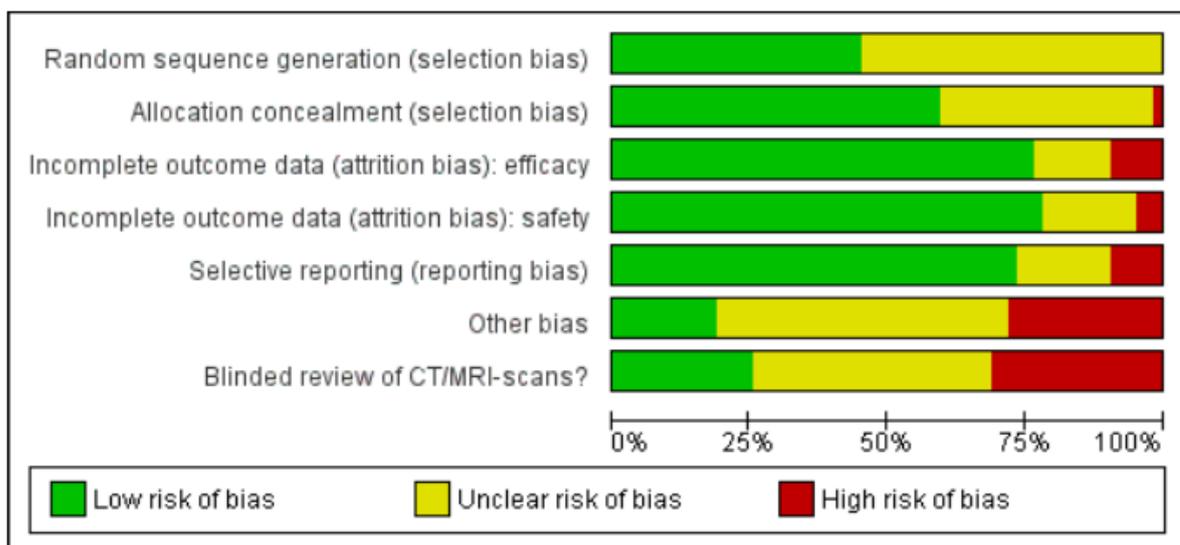
Charakteristika der Population:

- We also included studies which included participants with adenocarcinoma of the distal oesophagus. Most studies included participants with locally advanced, relapsed and/or metastatic tumours, with the greater number of participants already having metastatic disease.

Qualität der Studien:

- The quality of evidence ranged from very low to high, depending on the comparison and outcome being assessed. Reasons for down grading the quality were due to risk of bias due to lack of blinded or independent radiological review, imprecision or heterogeneity.

Figure 3. 'Risk of bias' graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.



Studienergebnisse:

- chemotherapy extends overall survival (OS) by approximately 6.7 months more than BSC (hazard ratio (HR) 0.3, 95% confidence intervals (CI) 0.24 to 0.55, 184 participants, three studies, moderate-quality evidence).
- Combination chemotherapy extends OS slightly (by an additional month) versus single-agent chemotherapy (HR 0.84, 95% CI 0.79 to 0.89, 4447 participants, 23 studies, moderate quality evidence), which is partly counterbalanced by increased toxicity.
- The benefit of epirubicin in three-drug combinations, in which cisplatin is replaced by oxaliplatin and 5-FU is replaced by capecitabine is unknown.
- Irinotecan extends OS slightly (by an additional 1.6 months) versus non-irinotecan-containing regimens (HR 0.87, 95% CI 0.80 to 0.95, 2135 participants, 10 studies, high-quality evidence).
- Docetaxel extends OS slightly (just over one month) compared to non-docetaxel-containing regimens (HR 0.86, 95% CI 0.78 to 0.95, 2001 participants, eight studies, high-quality evidence).
 - However, due to subgroup analyses, we are uncertain whether docetaxel containing combinations (docetaxel added to a single-agent or two-drug combination) extends OS

due to moderate-quality evidence (HR 0.80, 95%CI 0.71 to 0.91, 1466 participants, four studies, moderate-quality evidence). When another chemotherapy was replaced by docetaxel, there is probably little or no difference in OS (HR 1.05; 0.87 to 1.27, 479 participants, three studies, moderate-quality evidence). We found there is probably little or no difference in OS when comparing capecitabine versus 5-FU-containing regimens (HR 0.94, 95% CI 0.79 to 1.11, 732 participants, five studies, moderate-quality evidence).

- Oxaliplatin may extend (by less than one month) OS versus cisplatin-containing regimens (HR 0.81, 95% CI 0.67 to 0.98, 1105 participants, five studies, low-quality evidence). We are uncertain whether taxane-platinum combinations with (versus without) fluoropyrimidines extend OS due to very low-quality evidence (HR 0.86, 95% CI 0.71 to 1.06, 482 participants, three studies, very low quality evidence).
- S-1 regimens improve OS slightly (by less than an additional month) versus 5-FU-containing regimens (HR 0.91, 95%CI 0.83 to 1.00, 1793 participants, four studies, high-quality evidence), however since S-1 is used in different doses and schedules between Asian and non-Asian population, the applicability of this finding to individual populations is uncertain.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Chemotherapy improves survival (by approximately 6.7 months) and quality of life in comparison to best supportive care alone, and first-line combination chemotherapy improves survival (by one month) compared to single-agent 5-FU.

The addition of docetaxel to platinum-fluoropyrimidine-based chemotherapy regimens appears to extend survival (by just over one additional month) at the cost of increased toxicity. Whether the benefit from adding a third drug (docetaxel or epirubicin) to a two-drug platinum-fluoropyrimidine chemotherapy combination outweighs its toxicity is unclear.

Consideration of the profile of side effects and the impact of these side effects on the individual person's quality of life, as well as the tumour burden and necessity to obtain a response rapidly is therefore essential in the choice of the regimen. Additionally, irinotecan-containing regimens prolonged overall survival (by an additional 1.6 months) compared to non-irinotecan-containing regimens.

Kommentar zum Review:

- Siehe auch: Wang, G. et al., 2019 [13]

3.3 Systematische Reviews

Guo, X. et al., 2020 [5].

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.

Zheng, Z. et al., 2020 [16].

Oncological outcomes of addition of anti-PD1/PD-L1 to chemotherapy in the therapy of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: A meta-analysis.

Fragestellung

The purpose of this study is to analyze the significance of antiPD1/PD-L1 for advanced GC/GEJC.

Methodik

Population:

- patients were clinical diagnosis of advanced G/GEJ progresses on chemotherapy after failure of prior therapy

Intervention:

- chemotherapy plus PD-1/PD-L1 versus

Komparator:

- chemotherapy alone

Endpunkte:

- efficacy and toxicity (siehe Ergebnisteil)

Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed, Embase, Cochrane library up to June 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's "Risk of bias" tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3 RCTs

Charakteristika der Population:

Study year	Treatment regimen		No. of patients		Age (mean)		Sex (male)	
	PD-1/PD-L1	Chemotherapy alone	PD-1/PD-L1	Chemotherapy alone	PD-1/PD-L1	Chemotherapy alone	PD-1/PD-L1	Chemotherapy alone
Kohel Shitara 2018	Pembrolizumab	Paclitaxel	296	296	62.5	60	202	208
Kang 2017	Nivolumab	Placebo	330	163	62	61	229	119
Y.-J. Bang 2018	Avelumab	Irinotecan; paclitaxel; BSC only	185	186	59	61	140	127

BSC=best supportive care, PD-1=programmed death 1, PD-L1=programmed death ligand-1.

Qualität der Studien:

- Moderate evidence

Studienergebnisse:

- Pooled analysis of overall survival (OS) comparing chemotherapy plus PD-1/PD-L1 with chemotherapy alone Pooling the OS demonstrated that PD-1/PD-L1 targeted agents did lead to an OS advantage (OR=0.66, 95%CI= 0.47–0.92, P=.02).
- Also, subgroup analysis revealed GEJC (OR=0.73, 95%CI=0.58–0.93, P=.01) was associated with better OS, but the GC group (OR=0.88, 95%CI=0.64–1.20, P=.41).
- Pooled analysis of progression-free survival (PFS) comparing chemotherapy plus PD-1/PD-L1 with chemotherapy alone Pooled estimates of effect sizes showed that the difference of PFS between two groups was no statistically significant (OR= 0.93, 95%CI=0.62–1.39, P=.72).
- Pooled analysis of AE comparing chemotherapy plus PD-1/ PD-L1 with chemotherapy alone: The pooling AE data did not achieve advantage in the PD-1/PD-L1 targeted agents (OR=0.53, 95%CI=0.13–2.10, P=.36). And results showed that the difference of grade 3 to 5 serious adverse events between two groups was no statistically significant (OR=0.53, 95%CI=0.16–1.74, P=.30)

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our study confirms that patients treated with anti-PD-1/PD-L1 therapy had a better superior survival benefit with some but not all survival endpoints and with a comparable adverse event for advanced GC/GEJC. From an efficacy standpoint, further trials into immune checkpoint therapy that will benefit patients by specific molecular subtype and genomic alterations, which can be instructive in driving therapy decisions, while conferring with manageable safety profile. To further validate this treatment, the effect and safety of PD-1/PD-L1 agents should systematically subgroup analyzed in the near future.

Zhang, D. et al., 2019 [15].

A Bayesian Network Meta-Analysis for Identifying the Optimal Taxane-Based Chemotherapy Regimens for Treating Gastric Cancer.

Fragestellung

to compare the efficacy and safety of different taxane-based chemotherapy regimens against gastric cancer.

Methodik

Population:

- participants were diagnosed as gastric cancer

Intervention/Komparator:

- taxane-based chemotherapy regimens

Endpunkte:

- PFS, ORR, AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Cochrane Library, and OVID were searched for all eligible randomized controlled trials (RCTs) from inception to May 29, 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 37 RCTs involving 7,178 patients with gastric cancer (NMA incorporated 10 taxane-based chemotherapy regimens)

Charakteristika der Population:

- ages ranged from 19 to 87 years old

Qualität der Studien:

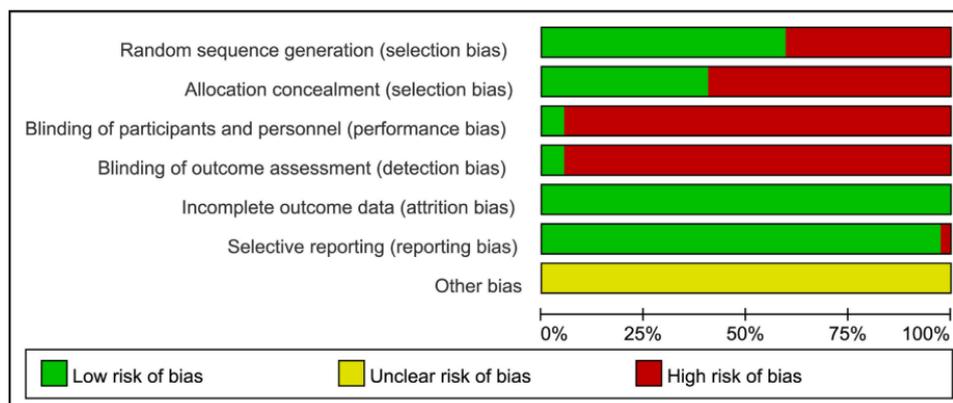


FIGURE 3 | Risk of bias graph.

Studienergebnisse:

TABLE 2 | The NMA result of comparisons with significant difference.

Outcome	Comparison	OR (95% CI)	Outcome	Comparison	OR (95% CI)	Outcome	Comparison	OR (95% CI)
OS	TO vs. mTCF	3.04 (1.13,7.75)	ORR	F vs. IC	7.83 (1.34,78.44)	Neutropenia	RT vs. mTCF	0.043 (0.0034,0.51)
OS	T vs. TF	2.72 (1.19,6.33)	ORR	F vs. mCF	7.08 (1.38,62.19)	Neutropenia	RT vs. T	0.19 (0.063,0.53)
OS	TC vs. TF	2.79 (1.26,5.87)	ORR	CF vs. TO	2.57 (1.43,4.59)	Neutropenia	TOF vs. mTCF	0.067 (0.0064,0.62)
OS	I vs. TF	3.88 (1.27,12.98)	ORR	F vs. TC	6.49 (1.44,57.02)	Neutropenia	TCF vs. mTCF	0.18 (0.041,0.77)
OS	TO vs. TOF	2.90 (1.63,5.04)	ORR	F vs. TCF	6.44 (1.46,54.55)	Neutropenia	TC vs. mTCF	0.16 (0.030,0.87)
OS	TF vs. TO	0.25 (0.14,0.48)	ORR	CF vs. TF	2.63 (1.57,4.42)	Leukopenia	CF vs. EOF	40.09 (1.01,17)
OS	TF vs. mTOF	0.28 (0.11,0.77)	ORR	F vs. TO	9.00 (1.96,80.7)	Leukopenia	IF vs. mTCF	31.71 (1.06,1145)
OS	TCF vs. TO	0.40 (0.20,0.86)	ORR	F vs. TF	9.32 (2.02,81.72)	Leukopenia	ECF vs. mTCF	35.27 (1.73,1004)
OS	TOF vs. mTOF	0.39 (0.17,0.89)	ORR	EOF vs. F	0.085 (0.0079,0.53)	Leukopenia	IC vs. mTCF	5.87 (1.88,2292)
OS	RT vs. T	0.61 (0.41,0.91)	ORR	TF vs. mTCF	0.32 (0.14,0.72)	Leukopenia	I vs. mTCF	78.15 (2.09,3545)
OS	OF vs. TO	0.41 (0.19,0.93)	ORR	OF vs. RT	0.49 (0.33,0.75)	Leukopenia	TOF vs. mTCF	31.66 (2.09,705.4)
PFS	TO vs. TOF	3.80 (1,17.87)	ORR	TO vs. mTCF	0.32 (0.14,0.77)	Leukopenia	TO vs. mTCF	31.77 (2.36,629.7)
PFS	F vs. RT	24.38 (1.07,1227)	ORR	EOF vs. mTCF	0.25 (0.072,0.91)	Leukopenia	TF vs. mTCF	41.55 (3.14,819.4)
PFS	F vs. TOF	41.09 (1.09,3852)	ORR	TC vs. mTCF	0.45 (0.20,0.97)	Leukopenia	TCF vs. mTCF	39.38 (3.43,699)
ORR	F vs. OF	6.73 (1.01,70.23)	ORR	TCF vs. mTCF	0.46 (0.21,0.98)	Leukopenia	T vs. mTCF	71.42 (3.58,1889)
ORR	ECF vs. TC	1.65 (1.02,2.67)	Neutropenia	CF vs. TOF	8.58 (1.10,71.92)	Leukopenia	TC vs. mTCF	52.76 (3.68,1145)
ORR	F vs. TOF	5.69 (1.03,54.36)	Neutropenia	CF vs. RT	13.6 (1.31,134.9)	Leukopenia	OF vs. mTCF	79.97 (5.26,1821)
ORR	I vs. TF	3.42 (1.04,11.04)	Neutropenia	I vs. mTOF	44 (1.53,1576)	Leukopenia	F vs. mTCF	120.6 (7.20,2709)
ORR	IF vs. TF	1.81 (1.04,3.06)	Neutropenia	TF vs. mTOF	47.1 (1.65,1685)	Leukopenia	CF vs. mTCF	75.34 (7.90,1085)
ORR	CF vs. TCF	1.81 (1.06,3.15)	Neutropenia	F vs. mTOF	45.58 (1.66,1546)	Leukopenia	mTCF vs. mTF	0.016 (0.00058,0.34)
ORR	IF vs. TO	1.76 (1.06,2.83)	Neutropenia	CF vs. TO	9.09 (2.01,41.02)	Leukopenia	mTCF vs. mTOF	0.029 (0.00093,0.63)
ORR	T vs. TC	1.62 (1.08,2.33)	Neutropenia	TO vs. mTOF	19.06 (2.04,249.3)	Leukopenia	EOF vs. F	0.016 (0.00025,0.88)
ORR	F vs. mTF	5.94 (1.10,57.33)	Neutropenia	TOF vs. mTOF	19.9 (2.18,258)	Vomiting	EOF vs. TOF	13.35 (1.15,518.5)
ORR	F vs. IF	5.13 (1.12,46.13)	Neutropenia	EOF vs. mTOF	113.3 (3.41,4490)	Vomiting	TF vs. TOF	4.18 (1.29,12.63)
ORR	CF vs. EOF	3.26 (1.13,9.66)	Neutropenia	TC vs. mTOF	49.29 (4.02,837.2)	Vomiting	ECF vs. TOF	5.50 (1.31,29.62)
ORR	ECF vs. TO	2.29 (1.17,4.53)	Neutropenia	T vs. mTOF	69.65 (4.26,1502)	Vomiting	TO vs. TOF	6.87 (2.15,25.18)
ORR	CF vs. mCF	1.97 (1.19,3.37)	Neutropenia	TCF vs. mTOF	55.13 (4.67,883.8)	Vomiting	IF vs. TOF	19.34 (270,157.5)
ORR	T vs. TO	2.25 (1.21,4.07)	Neutropenia	OF vs. mTOF	100.2 (7.10,1751)	Vomiting	F vs. IF	0.029 (0.00083,0.46)
ORR	ECF vs. TF	2.36 (1.24,4.47)	Neutropenia	CF vs. mTOF	174.7 (12.56,3152)	Vomiting	CF vs. TO	0.29 (0.11,0.90)
ORR	CF vs. TC	1.84 (1.33,2.60)	Neutropenia	mTCF vs. mTOF	305.8 (18.62,6592)	Vomiting	CF vs. IF	0.11 (0.013,0.94)
ORR	T vs. TF	2.31 (1.34,3.95)	Neutropenia	TO vs. mTCF	0.063 (0.010,0.37)	Vomiting	TOF vs. mTCF	0.21 (0.042,0.99)

- According to the results of cluster analysis, compared with other taxane-based chemotherapy regimens, the regimens of TOF, mTCF, and TF were associated with the most favorable clinical efficacy in improving OS, PFS, and ORR. On the other hand, the regimens of T and mTF had the potential to be the most tolerable and acceptable therapeutic alternative in terms of ADRs.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, the current evidence suggests that the combination of taxanes (paclitaxel or docetaxel) and fluorouracil was associated with the most preferable and beneficial option for patients with gastric cancer, although additional results from multicenter trials and high-quality studies will be pivotal for supporting our findings.

Kommentare zum Review

- Siehe auch: Shi, J. et al., 2017 [11]

Li, B. et al., 2019 [9].

Docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil compared with epirubicin, cisplatin, and 5-fluorouracil regimen for advanced gastric cancer: A systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

To compare the efficacy and safety of DCF and ECF regimens by conducting this meta-analysis.

Methodik

Population:

- Patients diagnosed with metastatic or advanced gastric cancer

Intervention:

- docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil (DCF)

Komparator:

- epirubicin, cisplatin, and 5-fluorouracil (ECF)

Endpunkte:

- PFS, OS, DCR, ORR, AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, Ovid Medline, Science Direct, Web of Science, The Cochrane Library and Scopus was performed up to August 31, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale (5-point) & the Newcastle-Ottawa Scale (NOS, 9-point)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- seven studies involving a total of 598 patients / four RCTs and three cohort studies

Charakteristika der Population:

Table 2 Characteristics of the included studies

Ref.	Yr	Intervention and control	Samples	ORR (%)	OS	PFS	Design	Quality (score)
Sadighi <i>et al</i> ^[18]	2006	DCF: D 60 mg/m ² , d1, C 60 mg/m ² , d1, F 750 mg/m ² /d, d1-5 (21)	44	42.0	-	-	RCT	5/5
		ECF: E 60mg/m ² , d1, C 60 mg/m ² , d1, F 750 mg/m ² /d, d1-5 (21)	42	37.0	-	-		
Roth <i>et al</i> ^[10]	2007	DCF: D 85mg/m ² , d1, C 75 mg/m ² , d1, F 300 mg/m ² /d, d1-14 (21)	41	36.6	10.4	4.6	RCT	4/5
		ECF: E 50 mg/m ² , d1, C 60 mg/m ² , d1, F 200 mg/m ² /d, d1-21 (21)	40	25.0	8.3	4.9		
Abbasi <i>et al</i> ^[19]	2010	DCF: D 75mg/m ² , d1, C 75 mg/m ² , d1, F 750 mg/m ² /d, d1-5 (21)	30	56.3	10.81	6.81	RS	6/9
		ECF: E 50 mg/m ² , d1, C 60 mg/m ² , d1, F 200 mg/m ² /d, d1-21 (21)	113	31.3	8.06	5.13		
Gao <i>et al</i> ^[11]	2010	DCF: D 60 mg/m ² , d1, C 25 mg/m ² , d1-3, F 1000 mg/m ² , 46 h, pumping (21)	32	59.3	-	-	RCT	5/5
		ECF: E 50 mg/m ² , d1, C 25 mg/m ² , d1-3, F 1000 mg/m ² , 46 h, pumping (21)	32	32.6	-	-		
Kilickap <i>et al</i> ^[8]	2011	DCF: D 75 mg/m ² , d1, C 75 mg/m ² , d1, F 750 mg/m ² /d, d1-5 (21)	40	40.0	9.6	5.8	RS	7/9
		ECF: E 50 mg/m ² , d1, C 60 mg/m ² , d1, F 250 mg/m ² /d, d1-21 (21)	40	30.0	10.1	4.4		
Teker <i>et al</i> ^[12]	2014	DCF: D 50-75 mg/m ² , d1, C 50-75 mg/m ² , d1, F 500-750 mg/m ² /d, d1-5 (21)	42	26.2	11	6.0	RS	9/9
		ECF: E 50 mg/m ² , d1, C 60 mg/m ² , d1, F 200 mg/m ² /d, d1-21 (21)	44	29.5	10	6.0		
Babu <i>et al</i> ^[9]	2017	DCF: D 75 mg/m ² , d1, C 60 mg/m ² , d1, F 750 mg/m ² /d, d1-5 (21)	28	46.4	12.5	7.5	RCT	3/5
		ECF: E 50 mg/m ² , d1, C 60 mg/m ² , d1, F 750 mg/m ² /d, d1-5 (21)	30	26.7	9.4	5.8		

ORR: Objective response rate; OS: Overall survival; PFS: Progression-free survival; ECF: Epirubicin, cisplatin, and 5-fluorouracil; DCF: Docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil; RCT: Randomized controlled trial.

Qualität der Studien:

- According to the Jadad scale and NOS, five studies were of high quality (four RCTs and one cohort study), and two cohort studies were of medium quality

Table 1 Quality assessment of all included studies

Study	Selection	Comparability	Exposure	Randomization	Masking	Accountability of all patients	Quality (score)
Randomized controlled trial							
Sadighi <i>et al</i> ^[18] , 2006				**	**	*	5
Roth <i>et al</i> ^[10] , 2007				**	*	*	4
Gao <i>et al</i> ^[11] , 2010				**	**	*	5
Babu <i>et al</i> ^[9] , 2017				*	*	*	3
Retrospective study							
Abbasi <i>et al</i> ^[19] , 2010	***	**	*				6
Kilickap <i>et al</i> ^[8] , 2011	***	**	**				7
Teker <i>et al</i> ^[12] , 2014	****	**	***				9

Studienergebnisse:

- The pooled hazard ratios between the DCF and ECF groups were comparable in PFS (95%CI: 0.58-1.46, P = 0.73), OS (95%CI: 0.65-1.10, P = 0.21), and total AEs (95%CI: 0.93-1.29, P = 0.30).
- The DCF group was significantly better than the ECF group in terms of ORR (95%CI: 1.13-1.75, P = 0.002) and DCR (95%CI: 1.03-1.41, P = 0.02).
- However, the incidence rate of grade 3-4 AEs was also greater in the DCF group than in the ECF group (95%CI: 1.16-1.88, P = 0.002), especially for neutropenia and febrile neutropenia.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This study is the latest meta-analysis to compare DCF and ECF regimens for advanced gastric cancer. From this result, we conclude that DCF regimen seems to be more suitable for advanced gastric cancer than the ECF regimen. This finding is extremely important for the research and guidance of clinical medication in related fields. DCF regimen, like most drugs, is not perfect and in some respects shows some unsatisfactory aspects. We cannot deny the effectiveness of DCF in the treatment of advanced gastric cancer, but we cannot ignore its side effects.

Cheng, J. et al., 2019 [3].

First-line systemic therapy for advanced gastric cancer: a systematic review and network meta-analysis.

Fragestellung

to provide an updated and by far the most comprehensive systematic review and network meta-analysis.

Methodik

Population:

- Patients with previously untreated advanced gastric cancer, including locally inoperable, recurrent, and metastatic cases. Studies that contained both gastric and esophageal cancer cases were eligible

Intervention:

- different first-line systemic treatments against advanced gastric cancer, including chemotherapy and targeted medications

Komparator:

- 'FP2' (fluoropyrimidine plus platinum-based doublet), 'FC2' (5-FU plus cisplatin doublet), and 'XC2' (capecitabine plus cisplatin doublet) were common comparator nodes of network meta-analysis under different scenarios.

Endpunkte:

- PFS, ORR,

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials, and Embase started on 1 March until 4 October 2018, covering possible indexes published from inception to October 2018.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 119 studies

Charakteristika der Population:

- 'Fluoropyrimidine plus platinum doublet' was the most frequent node in the network (n = 45), followed by 'fluoropyrimidine plus platinumbased triplet' (n = 31), and 'fluoropyrimidine monotherapy' (n = 28). The majority of the studies featured populations with a median-age around 60 and male-dominant sex ratio. Predominantly, patients were metastatic measurable cases and had a PS of either 0 or 1.

Qualität der Studien:

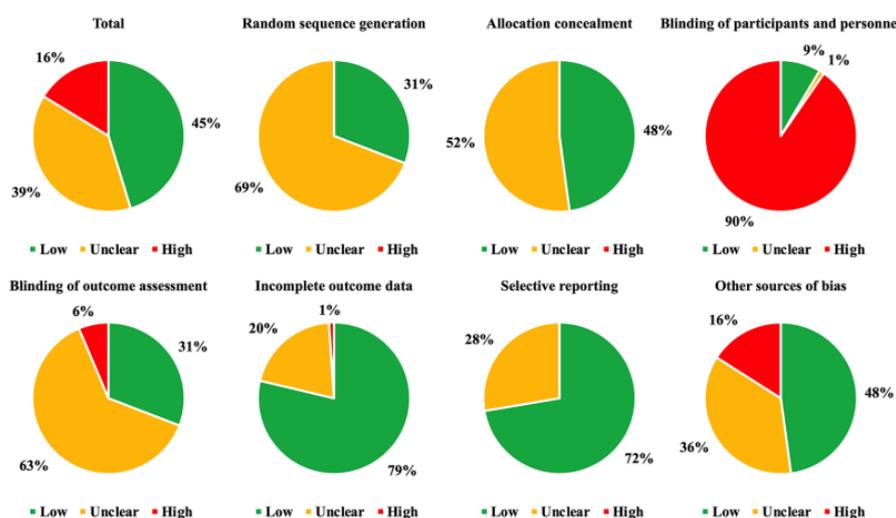


Figure 2. Risk of bias assessment in general analysis.

Studienergebnisse:

- Concerning general analysis, 'fluoropyrimidine plus platinum-based triplet' topped the overall survival hierarchy (HR 0.91 [0.83–0.99], P-score = 0.903, p = 0.04) while it ranked in second place for progression free survival and objective response rate.
- However, it displayed worse tolerability against 'fluoropyrimidine plus platinum doublet'. More specifically, 'Capecitabine plus cisplatinbased triplet plus targeted medication' topped the ranking among all fluoropyrimidine plus platinum-based regimens in additional analysis.
- Nevertheless, it did not reach statistical advantage against fluoropyrimidine plus oxaliplatin doublet in terms of survival benefits, while still displaying significantly worse safety profile.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Taken together, fluoropyrimidine plus oxaliplatin doublet (especially capecitabine or S-1) should still be considered as the preferred first-line regimen owing to its comparable survival benefits and lower toxicity.

Chen, C. et al., 2019 [2].

Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: a systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

To evaluate the efficacy and safety of ICI in G/GEJ cancer.

Methodik

Population:

- previously treated unresectable locally advanced or metastatic G/GEJ cancer

Intervention/Komparator:

- Treatment with ICI such as CTLA-4, PD-1 or PD-L1 antibodies (siehe Ergebnisteil)

Endpunkte:

- efficacy and safety (siehe Ergebnisteil)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Cochrane Library, Embase, Web of Science were searched up to 30/09/2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of 2003 patients from nine clinical trials

Charakteristika der Population:

Table 1. Main characteristics of included studies.

Study author (year)	Study design	Case experimental vs control	Patients characteristics	Intervention methods
Janjigian YY <i>et al.</i> (2018) ²¹	Non-RCT phase 2	59	Locally advanced or metastatic G/GEJ or esophageal adenocarcinoma with disease progression while taking or intolerance of at least one chemotherapy regimen	Nivolumab (PD-1) 3 mg/kg/2 weeks <i>i.v.</i>
Kang YK <i>et al.</i> (2017) ²²	RCT phase 3	493 330 vs 163	Advanced G/GEJ cancer; refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens; ECOG 0-1; ≥ 20 years old	Nivolumab (PD-1) 3 mg/kg/2 weeks <i>i.v.</i> vs placebo (saline)
Shitara K <i>et al.</i> (2018) ²³	RCT phase 3	592 296 vs 296	Unresectable metastatic or locally advanced G/GEJ cancer; progression after first-line therapy with a platinum and fluoropyrimidine, or trastuzumab; ECOG 0-1; ≥ 18 years old	Pembrolizumab (PD-1) 200 mg/3 weeks <i>i.v.</i> vs paclitaxel 80 mg/m ² <i>i.v.</i> d1,8,15/4 weeks
Fuchs CS <i>et al.</i> (2018) ²⁴	Non-RCT phase 2	259	Previously treated advanced G/GEJ cancer; had disease progression after 2 or more prior chemotherapy regimens; ECOG 0-1; ≥ 18 years old	Pembrolizumab (PD-1) 200 mg/3 weeks <i>i.v.</i>
Kim ST <i>et al.</i> (2018) ²⁵	Non-RCT phase 2	61	metastatic or recurrent G/GEJ cancer; failure at least 1 line of chemotherapy; ECOG 0-1; ≥ 19 years old	Pembrolizumab (PD-1) 200 mg/3 weeks <i>i.v.</i>
Muro K <i>et al.</i> (2016) ²⁶	Non-RCT phase 1b	36	PD-L1-positive advanced GC; did not set a limit for the number of previous treatment regimens; ECOG 0-1; ≥ 18 years old	Pembrolizumab (PD-1) 10 mg/kg/2 weeks <i>i.v.</i>
Bang YJ <i>et al.</i> (2018) ²⁷	RCT phase 3	371 185 vs 186	Recurrent, unresectable, locally advanced, or metastatic G/GEJ cancer; received two prior lines of systemic treatment; ECOG 0-1; ≥ 18 years old	Avelumab (PD-L1) 10 mg/kg/2 weeks <i>i.v.</i> vs paclitaxel 80 mg/m ² <i>i.v.</i> d1,8,15/4 weeks or irinotecan 150 mg/m ² <i>i.v.</i> d1,15/4 weeks
Bang YJ <i>et al.</i> (2017) ²⁸	RCT phase 2	114 57 vs 57	Unresectable locally advanced/metastatic G/GEJ cancer; received a platinum and fluoropyrimidine based chemotherapy regimen; ECOG 0-1; ≥ 18 years old	Ipilimumab (CTLA-4) 10 mg/kg/3 weeks <i>i.v.</i> vs best supportive care
Ralph C <i>et al.</i> (2010) ²⁹	Non-RCT phase 2	18	locally advanced or metastatic GC or esophageal adenocarcinoma; previously received at least one cisplatin-based chemotherapy; ECOG 0-1; ≥ 18 years old	tremelimumab (CTLA-4) 15 mg/kg/90 days <i>i.v.</i>

Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group, GC, gastric cancer; G/GEJ, gastric or gastroesophageal junction; *i.v.* intravenously; RCT, randomized controlled trial; vs versus.

Qualität der Studien:

Shitara K <i>et al.</i> (2018)	Kang YK <i>et al.</i> (2017)	Bang YJ <i>et al.</i> (2018)	Bang YJ <i>et al.</i> (2017)	
+	+	+	+	Random sequence generation (selection bias)
?	?	?	?	Allocation concealment (selection bias)
-	+	-	-	Blinding of participants and personnel (performance bias)
+	+	+	+	Blinding of outcome assessment (detection bias)
+	+	+	+	Incomplete outcome data (attrition bias)
+	+	+	+	Selective reporting (reporting bias)
+	+	+	+	Other bias

Studienergebnisse:

- Anti-PD-1 treatment improved the 12-month, 18-month overall survival (OS) rate (RR, 1.79 $p = 0.013$; 2.20 $p = 0.011$) and prolonged the duration of response (DOR) (MSR, 3.27 $p < 0.001$).
- The objective response rate (ORR) in PD-L1+ patients was greater than PD-L1- (RR, 4.31 $p < 0.001$).
- Microsatellite instability-high (MSI-H) patients had higher ORR and disease control rate (DCR) than microsatellite stability (MSS) (RR, 3.40 $p < 0.001$; 2.26 $p = 0.001$).
- The most common grade ≥ 3 treatment-related adverse events (TRAEs) were fatigue, aspartate aminotransferase increased, hepatitis, pneumonitis, colitis, hypopituitarism.
- The TRAE incidence of anti-PD-1/PD-L1 was less than chemotherapy (TRAE RR = 0.64 $p < 0.001$; ≥ 3 TRAE RR = 0.37 $p < 0.001$).
- The incidence of ≥ 3 TRAEs of anti-PD-1/PD-L1 treatment was less than that of anti-CTLA-4 (11.7% vs 43.9%).

Anmerkung/Fazit der Autoren

ICI therapy has no particular advantage over standard chemotherapy and has some hysteresis, but once it works, it can achieve long-term clinical benefit for patients with advanced G/GEJ cancer. Moreover, the incidence of adverse events to anti-PD-1/PD-L1 treatment was significantly lower than that of chemotherapy. The patient's response was associated with PD-L1 expression and molecular subtypes in gastric cancer, and PD-L1+, MSI-H, EBV+ or TMB-high patients were more effective. The efficacy of anti-PD-1/PD-L1 was generally better than that of anti-CTLA-4 treatment with fewer adverse reactions. The reason for the inconspicuous results may be that most of the current studies used ICI as a 3rd-line or later monotherapy. Most of the patients included were advanced patients who were relapsed or metastasized after chemotherapy, these patient's physical condition and immune level were poor. What's more, it is of worth noting the possibility of synergism of ICI with chemotherapy, targeted biologics like VEGFR2 blockade or other ICI drugs and earlier in the adjuvant setting. Thus, ICI, especially PD-1/PD-L1 antibodies, is still very promising in the treatment of gastric cancer.

Huang, Z. H. et al., 2018 [6].

Cetuximab for esophageal cancer: an updated meta-analysis of randomized controlled trials.

Fragestellung

To evaluate the clinical effects and safety of CET, we conducted an updated meta-analysis by retrieving published data up to June 2018.

Methodik

Population:

- Patients with esophagus cancer including esophageal squamous cell carcinoma (ESCS), adenocarcinoma or undifferentiated carcinoma of the esophagus, and adenocarcinoma of the thoracic esophagus

Intervention/Komparator:

- CET vs. CET-free treatment

Endpunkte:

- overall survival, progression-free survival, response rate, disease control rate and side effects

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, the Cochrane Library, CNKI database and Chinese Biomedicine Database up to May 31, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Thus, 10 RCTs with 1346 patients with esophageal cancer

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of 11 included studies

Subtype classification of esophageal cancer	Study (year)	Design	Disease	Arms	Country	Years enrolled	Population (N, age)	Sex: Male/Female	Follow-up duration (months)	Primary end-point	Main outcome measures
Non-metastatic esophageal cancer	Rades et al. (2014) [23]	RCT; open-label, randomized multicenter phase II study	Unresectable locally advanced esophageal cancer	Radiochemotherapy with 5FU, cisplatin, 59.4 Gy/6.5 weeks plus/minus cetuximab	Germany	NM	N = 20, NM	NM	24	Response rates	Response, PFS and survival, disease control rate
	Zhang et al. (2014)	RCT; uncentred, randomised, parallel, two-arm trial	Localized esophageal cancer	Routine chemotherapy, routine chemotherapy plus cetuximab	China	2008–2009	N = 80, 46–79 years old	52/28	36	Overall survival	Overall survival, recurrence rate, transfer rate
	Crosby et al. (2017) [21]	RCT; multicentre, randomised, open-label, parallel, two-arm, phase 2/3 trial	Localized esophageal squamous cell cancer and adenocarcinomas	CRT only, CRT plus cetuximab	UK	2008–2012	N = 258, 67 (35.7–84.1) years old	145/113	60	Overall survival	Compliance, toxicities, PFS and survival, causes of death
	Ruhstaller et al. (2017)	RCT; multicentre, randomized, open-label phase III trial	Locally advanced but resectable ESCC and thoracic esophagus adenocarcinomas	Neo-adjuvant chemotherapy followed by chemoradiation (45 Gy, docetaxel 20 mg/m ² and cisplatin 25 mg/m ² , weekly for 5 weeks) and surgery with and without cetuximab	Switzerland, Germany, Austria, France	2010–2013	N = 300, 61 (53–68) years old	263/37	72	PFS	Compliance, surgery and pathological remission rate, efficacy, safety
	Suntharalingam et al. (2017) [28]	RCT; multicentre, randomized, phase III trial	locally advanced ESCC or adenocarcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction	RT (daily radiation of 50.4 Gy/1.8 Gy fractions) + Chemo, RT + Chemo + cetuximab	USA	2008–2013	N = 328, 64 (57–71) years old	276/52	36	Overall survival	Tolerance and toxic effects, survival, response, local failure
Metastatic esophageal cancer	Lorenzen et al. (2009) [14]	RCT; multicenter, open-label, noncomparative randomized phase II study	Nonresectable, advanced ESCC, including metastatic disease	CF, CET-CF	Germany	2004–2006	N = 62, 61 (40–76) years old	52/10	24	The confirmed objective response rate	Response, safety and tolerability, PFS and survival
	Chen et al. (2014) [22]	RCT; uncentred, randomised, parallel, two-arm trial	Advanced esophageal cancer, including metastatic disease	CRT only, CRT plus cetuximab	China	2011–2012	N = 40, 57.3 ± 5.3 years old	26/14	12	PFS	Response, safety, PFS and survival
	Feng et al. (2017) [25]	RCT; uncentred, randomised, parallel, two-arm trial	Thoracic esophageal carcinoma with lymph node metastasis	Radiotherapy (2.5–3.5 Gy/time, 4–5 times/week, 65–70 Gy in total) plus chemotherapy, radiotherapy plus cinobufotalin and cetuximab	China	2011–2013	N = 78, 59.35 ± 6.08 years old	43/35	36	Overall survival	Response, overall survival, quality of life, serum indicators
	Yang et al. (2017) [26]	RCT; uncentred, randomised, two-arm trial	Advanced esophageal cancer, including metastatic disease	Chemotherapy, chemotherapy plus cetuximab	China	2016–2017	N = 100, 37–77 years old	61/39	1	Response rates	Response, toxic effects
	Lu et al. (2017) [16]	RCT; uncentred, randomised, parallel, two-arm trial	Advanced esophageal cancer, including metastatic disease	Chemotherapy with cisplatin and 5FU, Chemotherapy with cisplatin and 5FU plus cetuximab	China	2013–2015	N = 80, 45–80 years old	51/29	12	Overall survival	CEA, SCC, response, overall survival

Abbreviations: RCT randomized controlled trial, CF cisplatin and fluorouracil, CET-CF cetuximab, cisplatin and fluorouracil, PFS progression-free survival, CRT chemoradiotherapy, ESCC esophageal squamous cell carcinoma, 5FU 5-fluorouracil, RT radiation therapy, CEA carcino embryonic antigen, SCC squamous cell carcinoma antigen, NM not mentioned

Qualität der Studien:

- All included studies were RCTs, which could be considered relatively high-quality. According to the standard scoring criteria, for these trials about non-metastatic esophageal cancer, one study scored 8 points and could be regarded as high-quality. While two studies scored 5 points and should be regarded as low-quality. The remaining two studies scored 7 points and should be regarded as moderate-quality. For the trials about metastatic esophageal cancer,

one study scored 4 points and should be regarded as low-quality. The remaining four studies scored 6–7 points and should be regarded as moderate-quality. Most studies lost points because they failed to state the method of random sequence generation, or did not adopt blinding.

Studienergebnisse:

- Five RCTs reported localized esophageal cancer and other five RCTs reported metastatic esophageal cancer:
 - For these patients with localized esophageal cancer, CET could not significantly improve the response rate, overall survival and progression-free survival (PFS, 1– 5 years). But CET treatment might increase the incidences of diarrhea (OR = 2.07; CI = 1.01–4.25) and rash (OR = 16.91; CI = 3.20–89.42).
 - For other patients with metastatic esophageal cancer, the addition of CET significantly increased the response rate (OR = 3.34; CI = 1.90–5.88), disease control rate (OR = 2.92; CI = 1.49–5.71) and 2-year overall survival (OR = 2.78; CI = 1.20–6.46) compared with the control group. However, CET could not improve the 1year overall survival and might make patients with metastatic esophageal cancer more susceptible to rash (OR = 5.50; CI = 2.14–14.14).
 - No significant differences in other adverse effects were found between the two groups.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, the findings of the present updated meta-analysis suggested that adding CET to multimodal therapy significantly improved response rate and disease control rate for patients with metastatic esophageal cancer instead of patients with localized esophageal cancer. CET might be a safe therapeutic choice, but CET failed to significantly improve the overall survival and PFS for patients with localized or metastatic esophageal cancer. Further studies may concentrate on the efficacy of CET in esophageal cancer patients with high-expressed EGFR.

Wang, T. et al., 2019 [14].

The benefit of taxane-based therapies over fluoropyrimidine plus platinum (FP) in the treatment of esophageal cancer: a meta-analysis of clinical studies.

Fragestellung

to investigate the advantages of taxane-based over FP chemotherapy, as well as discuss its drawbacks, in the treatment of EC.

Methodik

Population:

- Patients with esophageal cancer (EC)

Intervention/Komparator:

- neoadjuvant chemotherapy (NACT), neoadjuvant chemoradiotherapy (NACRT), or definitive chemoradiotherapy (dCRT)

Endpunkte:

- complete response (CR), objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) and grade 3/4 adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline and Embase were searched for publications up to September 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- The quality of cohort studies was assessed using the nine-star Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale, while the Cochrane risk of bias tool was used for RCTs

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 31 studies with a total of 3,912 patients

Charakteristika der Population:

- Among all the included studies, 17 analyzed the benefits of neoadjuvant taxane-based therapy (neoadjuvant chemotherapy, NACT: seven studies; neoadjuvant chemoradiotherapy, NACRT: 10 studies), 11 studies analyzed the clinical benefits of taxane-based dCRT, and three studies analyzed the benefits of both dCRT and NACRT in EC.
- Taxane-based regimens included taxane-based monotherapy (paclitaxel/docetaxel), two-drugs, or three-drugs therapy. The radiation doses for dCRT and NACRT ranged from 36–70 Gy and 36–69 Gy, respectively.

Qualität der Studien:

- The quality scores of included cohort studies ranged from 6–9, with a median score of 7. All these included studies had medium-to-high quality. No high risk of bias was found in any RCTs.

Studienergebnisse:

- Better long-term survival was found in patients who received taxane-based NACT (progression-free survival (PFS): pooled HR=0.58, P=0.0008; and overall survival (OS): pooled HR=0.50, P<0.00001) and dCRT (PFS: pooled HR=0.75, P<0.0001).
- In NACRT, taxane-based treatment and FP showed similar efficacy.
- In ESCC patients, taxane-based treatment showed better OS (NACT: pooled HR=0.57, P=0.02; NACRT: pooled HR=0.51, P=0.03; and dCRT: pooled HR=0.73, P<0.0001) than FP chemotherapy.
- Furthermore, taxane-based therapy also showed a better short-term response (complete response (CR), objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), or pathologic complete response (pCR)).
- However, taxane-based therapy was significantly correlated with a higher incidence of grade 3/4 leukopenia, neutropenia, and diarrhea.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Taxane-based regimens could produce better clinical response and outcomes, but are associated with increased toxicity (mainly leukopenia, neutropenia, and diarrhea) compared to

FP regimens. EC patients who received NACT, dCRT, or those with an SCC benefit more from taxane-based therapy. In the future, more trials should be conducted, especially in SCC, to define the best niche for taxane-based regimens in the treatment of EC.

3.4 Leitlinien

Alberta Health Services, 2020 [1].

Gastric cancer, Version 5.

Zielsetzung/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: A formal review of the guideline will be conducted in 2021

Recherche/Suchzeitraum:

- Update: 2020 (This guideline was originally developed in 2010)

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

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]
 - 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.
 - ii. 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

- i. 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.
- ii. 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.
- iii. 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.

iv. 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/m² IV 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).²⁸ 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/m² IV), Leucovorin (300 mg/m² IV), and 5Fluorouracil (500 mg/m² IV) are administered on days one, two, and three.

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2018 [8].

S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus

Zielsetzung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

Zu insgesamt 22 Fragestellungen wurden im Rahmen der Aktualisierung 2017-2018 systematische Literaturrecherchen durchgeführt. Berücksichtigt wurden dabei Publikationen seit 2013. Die Suchen wurden in der Medline-Datenbank über die PubMed-Suchoberfläche sowie in der Cochrane Library zwischen dem 24.07.2017 und dem 04.08.2017 durchgeführt.

LoE

Evidenzklassifizierung des Oxford Centre for Evidence-based Medicine 2009
(siehe Anhang Tabelle 1)

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 Chemotherapie: Erstlinientherapie

9.1	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad A	Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Adenokarzinom des Ösophagus soll eine systemische Chemotherapie angeboten werden. Therapieziel ist die Verlängerung der Überlebenszeit und der Erhalt der Lebensqualität.	
Level of Evidence 1a	Literatur: [111, 316, 498-501]	
Konsensstärke	Starker Konsens (100 %)	

9.2	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad A	Bei negativem HER2-Status soll hierbei eine Platin (Oxaliplatin oder Cisplatin)- und Fluoropyrimidin-haltige Zwei- oder Dreifachkombination eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1a	Literatur: [316, 498-505]	
Konsensstärke	Starker Konsens (100 %)	

9.3	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2018
EK	Vor Einleitung einer systemischen palliativen Chemotherapie soll der HER2-Status als prädiktiver Faktor für eine Therapie mit Trastuzumab bestimmt werden.	
Konsensstärke	Starker Konsens (95 %)	

Hintergrund

In mehreren 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 [498-502, 506]. So konnte mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten 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]) [499, 501].

Patienten mit negativem HER2-Status soll daher eine Platin- und Fluoropyrimidin-haltige 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) [53, 111, 404, 498-508].

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 [507].

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 [509-512].

Patienten mit positivem HER2-Status soll eine Therapie mit Trastuzumab und einer Platin-basierten Kombination mit einem Fluoropyrimidin [Capecitabin oder infusionales 5-Fluorouracil] angeboten werden.

9.4	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2018
EK	<p>Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus kann eine palliative systemische Chemotherapie angeboten werden. Therapieziel ist der Erhalt der Lebensqualität.</p> <p>Hierbei kann eine Kombinationstherapie aus Cisplatin und einem Fluoropyrimidin eingesetzt werden. Ein lebensverlängernder Effekt der systemischen palliativen Chemotherapie ist für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nicht gesichert.</p>	
Konsensstärke	Starker Konsens (100 %)	

Hintergrund

Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenem (nicht kurativ behandelbarem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus) kann eine systemische palliative Chemotherapie mit dem Ziel einer Erhaltung der Lebensqualität angeboten werden. Ein klinisch relevanter lebensverlängernder Effekt der systemischen palliativen Chemotherapie ist für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nicht gesichert. Die Datenlage ist hinsichtlich randomisierter klinischer Studien sehr begrenzt und bezieht sich oft nur auf eine Subpopulation von Patienten [53, 111, 127, 498, 513, 514].

In den publizierten klinischen Studien wurde häufig eine Kombinationstherapie von Cisplatin mit einem Fluoropyrimidin (infusionales 5-Fluorouracil oder Capecitabin) eingesetzt. In anderen Studien wurden Platin-basierte Kombinationen u. a. mit Taxanen untersucht.

Stellenwert der "Targeted Therapy"

9.7	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2018
Level of Evidence 1b	<p>Aufgrund des nachgewiesenen Überlebensvorteils besteht bei HER2-überexprimierenden Tumoren (IHC3+ oder IHC2+ und FISH+) eine Indikation für den Einsatz von Trastuzumab in Kombination Cisplatin und Fluoropyrimidinen (5-FU oder Capecitabin).</p> <p>Leitlinienadaptation S3-Leitlinie Magenkarzinom [18]</p>	
Konsensstärke	Starker Konsens (100 %)	

Hintergrund

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.

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+). Zugelassen in Europa ist der Antikörper allerdings nur, wenn die Tumoren IHC3+ oder IHC2+ und FISH+. Interessanterweise scheinen die AEG I Tumoren, d. h. die distalen Adenokarzinome des Ösophagus (Barrettkarzinome) besonders häufig HER2 positiv zu sein [18, 228].

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 (Jacob-Studie, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01774786>). 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 derzeit keine Indikation für den zusätzlichen Einsatz von Pertuzumab in der Therapie des HER2-positiven, fortgeschrittenen Magenkarzinoms und des Adenokarzinoms des ösophagogastralen Überganges (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01774786>).

[18] Moehler M, Al-Batran SE, Andus T, Anthuber M, Arends J, Arnold D, et al. S3-Leitlinie „Magenkarzinom“ – Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs (AWMF-Registernummer 032-009-OL). *Z Gastroenterol* 2011;49(04):461-531.

[53] Allum WH, Blazeby JM, Griffin SM, Cunningham D, Jankowski JA, Wong R, et al. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut* 2011;60(11):1449-1472.

[111] Lerut T, Stordeur S, Verleye L, Vlayen J. Clinical Practice Guidelines Upper Gastrointestinal Cancer – update 2012.

[127] Network, S.I.G. Scottish Intercollegiate Guidelines Network Management of oesophageal and gastric cancer. A national clinical guideline. 2006.

[228] Bang YJ, Cutsem EV, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376(9742):687-97.

[316] Moehler M, Al-Batran SE, Andus T, Anthuber M, Arends J, Arnold D, et al. German S3-guideline "Diagnosis and treatment of esophagogastric cancer". *Z Gastroenterol* 2011;49(4):461-531.

[404] Moehler M, Baltin CTH, Ebert M, Fischbach W, Gockel I, Grenacher L, et al. International comparison of the German evidence-based S3-guidelines on the diagnosis and multimodal treatment of early and locally advanced gastric cancer, including adenocarcinoma of the lower esophagus. *Gastric Cancer* 2015;18:550-563.

[498] Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008;358(1):36-46.

[499] Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, Harper P, Norman A, Joffe JK, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 1997;15(1):261-267.

[500] Ross P, Nicolson M, Cunningham D, Valle J, Seymour M, Harper P, et al. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) With epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(8):1996-2004.

[501] Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, 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* 2006;24(31):4991-4997.

- [502] Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, Moiseyenko V, Lichinitser M, Gorbunova V, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. *J Clin Oncol* 2010;28(9):1547-1553.
- [503] Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, 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* 2008;26(9):1435-1442.
- [504] Kang YK, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009;20(4):666-673.
- [505] Okines AF, Norman AR, McCloud P, Kang YK, Cunningham D. 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* 2009;20(9):1529-1534.
- [506] Lutz MP, Wilke H, Wagener DJT, Vanhoefer U, Jeziorski K, Hegewisch-Becker S, et al. Weekly infusional high-dose fluorouracil (HD-FU), HD-FU plus folinic acid (HD-FU/FA), or HD-FU/FA plus biweekly cisplatin in advanced gastric cancer: randomized phase II trial 40953 of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group and the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2007;25(18):2580-2585.
- [507] Al-Batran SE, Hartmann JT, Hofheinz R, Homann N, Rethwisch V, Probst S, et al. Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol* 2008;19(11):1882-1887.
- [508] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. National Comprehensive Cancer Network. 2011.
- [509] Xiang XJ, Zhang L, Qiu F, Yu F, Zhan ZY, Feng M, et al. A phase II study of capecitabine plus oxaliplatin as first-line chemotherapy in elderly patients with advanced gastric cancer. *Chemotherapy* 2012;58(1):1-7.
- [510] Catalano V, Bissoni R, Graziano F, Giordani P, Alessandrini P, Baldelli AM, et al. A phase II study of modified FOLFOX as first-line chemotherapy for metastatic gastric cancer in elderly patients with associated diseases. *Gastric Cancer* 2013;16(3):411-419.
- [511] Al-Batran SE, Pauligk C, Homann N, Hartmann JT, Moehler M, Probst S, 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* 2013;49(4):835-842.
- [512] Hall PS, Lord SR, Collinson M, Marshall H, Jones M, Lowe C, et al. A randomised phase II trial and feasibility study of palliative chemotherapy in frail or elderly patients with advanced gastroesophageal cancer (321GO). *Br J Cancer* 2017;116(4):472-478.
- [513] Grünberger B, Raderer M, Schmidinger M, Hejna M. Palliative chemotherapy for recurrent and metastatic esophageal cancer. *Anticancer Res* 2007;27(4C):2705-2714.
- [514] NCCN practice guidelines for the management of psychosocial distress. National Comprehensive Cancer Network. 1999.
- [522] Thuss-Patience, P.C., et al., Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer*, 2011. 47(15): p. 2306-14.
- [523] Hironaka, S., et al., Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol*, 2013. 31(35): p. 4438-44.
- [524] Ford, H.E., et al., Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2014. 15(1): p. 78-86.
- [525] Fuchs, C.S., et al., Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2014. 383(9911): p. 31-9.
- [526] Wilke, H., et al., Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2014. 15(11): p. 1224-35.
- [527] Thallinger, C.M., M. Raderer, and M. Hejna, Esophageal cancer: a critical evaluation of systemic second-line therapy. *J Clin Oncol*, 2011. 29(35): p. 4709-14.

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2018 [7].

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;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- 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
0	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	Ansprechrte	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 [10].

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,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt,
- 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).

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2020) am 04.11.2020

#	Suchfrage
1	[mh "Esophageal Neoplasms"] OR [mh "Stomach Neoplasms"]
2	[mh Adenocarcinoma]
3	[mh Esophagogastric Junction]
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	(gastric OR stomach OR esophag* OR oesophag* OR gastroesophag* OR gastrooesophag*):ti,ab,kw
6	(tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR neoplas* OR cancer*):ti,ab,kw
7	{AND #5-#6}
8	(siewert*):ti,ab,kw
9	{OR #4, #7-#8}
10	#9 with Cochrane Library publication date from Nov 2015 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 04.11.2020

#	Suchfrage
1	"Esophageal Neoplasms/therapy"[mh] OR "Stomach Neoplasms/therapy"[mh]
2	adenocarcinoma[mh] AND esophagogastric junction[mh]
3	"Adenocarcinoma Of Esophagus"[nm]
4	#1 OR #2 OR #3
5	gastric[tiab] OR stomach[tiab] OR esophag*[tiab] OR oesophag*[tiab] OR gastroesophag*[tiab] OR gastrooesophag*[tiab]
6	tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR cancer*[tiab]
7	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]
8	#5 AND #6 AND #7
9	siewert*[tiab]
10	#4 OR #8 OR #9
11	(#10) 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 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]))))))))))))))))
12	((#11) AND ("2015/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
13	(#12) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 04.11.2020

#	Suchfrage
1	"Esophageal Neoplasms"[mh] OR "Stomach Neoplasms"[mh]
2	adenocarcinoma[mh] AND esophagogastric junction[mh]
3	"Adenocarcinoma Of Esophagus"[nm]
4	#1 OR #2 OR #3
5	gastric[tiab] OR stomach[tiab] OR esophag*[tiab] OR oesophag*[tiab] OR gastroesophag*[tiab] OR gastroesophag*[tiab]
6	tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR cancer*[tiab]
7	#5 AND #6
8	siewert*[tiab]
9	#4 OR #7 OR #8
10	(#9) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
11	(#10) AND ("2015/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
12	(#11) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Alberta Health Services.** Gastric cancer, Version 5 [online]. Edmonton (CAN): Alberta Health Services; 2020. [Zugriff: 09.11.2018]. (Band GI-008). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi008-gastric.pdf>.
2. **Chen C, Zhang F, Zhou N, Gu YM, Zhang YT, He YD, et al.** Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncoimmunology* 2019;8(5):e1581547.
3. **Cheng J, Cai M, Shuai X, Gao J, Wang G, Tao K.** First-line systemic therapy for advanced gastric cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol* 2019;11:1758835919877726.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Dezember 2012 - Tegafur / Gimeracil / Oteracil [online]. Berlin (GER): G-BA; 2012. [Zugriff: 06.11.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-35/2012-12-20_Geltende-Fassung_Tegafur_Gimeracil_Oteracil_D-033.pdf.
5. **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.
6. **Huang ZH, Ma XW, Zhang J, Li X, Lai NL, Zhang SX.** Cetuximab for esophageal cancer: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cancer* 2018;18(1):1170.
7. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs; S3-Leitlinie, Langversion 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 021-023OL. 08.2019. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 05.11.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-009l_S3_Magenkarzinom_Diagnostik_Therapie_Adenokarzinome_oesophagogastraler_Uebergang_2019-12.pdf.
8. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus; S3-Leitlinie, Langversion 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 021-023OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 05.11.2020]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Oesophaguskarzinom/Version_2/LL_Oesophagus_Langversion_2.0.pdf.
9. **Li B, Chen L, Luo HL, Yi FM, Wei YP, Zhang WX.** Docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil compared with epirubicin, cisplatin, and 5-fluorouracil regimen for advanced gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *World J Clin Cases* 2019;7(5):600-615.
10. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Oesophago-gastric cancer: assessment and management in adults [online]. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 02.07.2020]. (NICE Guideline; Band 83). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng83/evidence/full-guideline-pdf-4723230493>.

11. **Shi J, Gao P, Song Y, Chen X, Li Y, Zhang C, et al.** Efficacy and safety of taxane-based systemic chemotherapy of advanced gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2017;7(1):5319.
12. **Wagner AD, Syn NLX, Moehler M, Grothe W, Yong WP, Tai BC, et al.** Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2017(8):Cd004064. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004064.pub4>.
13. **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.
14. **Wang T, Yu J, Liu M, Chen Y, Zhu C, Lu L, et al.** The benefit of taxane-based therapies over fluoropyrimidine plus platinum (FP) in the treatment of esophageal cancer: a meta-analysis of clinical studies. *Drug Des Devel Ther* 2019;13:539-553.
15. **Zhang D, Wu JR, Duan XJ, Wang KH, Zhao Y, Ni MW, et al.** A Bayesian Network Meta-Analysis for Identifying the Optimal Taxane-Based Chemotherapy Regimens for Treating Gastric Cancer. *Front Pharmacol* 2019;10:717.
16. **Zheng Z, Guo Y, Zou CP.** Oncological outcomes of addition of anti-PD1/PD-L1 to chemotherapy in the therapy of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(7):e18332.

Anhang

Tabelle 1: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version März 2009) (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018 [8].)

Level	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis/symptom prevalence study
1a	SR (with homogeneity) of RCTs	SR (with homogeneity) inception cohort studies; CDR validated in different populations	SR (with homogeneity) of Level 1 diagnostic studies; CDR with 1b studies from different clinical centers	SR (with homogeneity) of prospective cohort studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval)	Individual inception cohort study with > 80% follow-up; CDR validated in a single population	Validating cohort study with good reference standards; or CDR tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up
2a	SR (with homogeneity) of cohort studies	SR (with homogeneity) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity) of Level 2b and better studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR or validated on split-sample only	Exploratory cohort study with good reference standards; CDR after derivation, or validated only on split-sample or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up
2c	"Outcomes" Research; Ecological studies	"Outcomes" Research		Ecological studies
3a	SR (with homogeneity) of case-control studies		SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study; or very limited population
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

2020-B-336

Kontaktdaten

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)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Magenkarzinoms, Karzinoms des gastroösophagealen Übergangs oder des Adenokarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen.

Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei der „Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Magenkarzinoms, Karzinoms des gastroösophagealen Übergangs oder des Adenokarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen“? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassung

Unsere Stellungnahme fokussiert auf Patienten mit einem nicht kurativ behandelbarem Adenokarzinom des oberen Gastrointestinaltrakts (Ösophagus, gastroösophagealer Übergang, Magen). Standard in der systemischen Erstlinientherapie ist die Kombination aus einem Fluoropyrimidin (5-Fluorouracil oder Capecitabin) und einem Platinanalogon (Cisplatin oder Oxaliplatin). Patientenindividuell kann diese Basiskombination mit einem dritten Arzneimittel erweitert werden. Bei Patienten mit einem HER2-überexprimierenden Adenokarzinom wird der Chemotherapie-Standard mit Trastuzumab kombiniert.

Fragestellung

In dieser Fragestellung sind die Stadien III und IV von Ösophagus- und Magenkarzinoms sowie formal alle biologischen Subtypen mit Ausnahme des HER2 positiven Adenokarzinoms enthalten. Eine weitere Präzisierung der Fragestellung durch den pharmazeutischen Unternehmer liegt nicht vor.

Wir beschränken uns in dieser Stellungnahme auf Patienten mit einem nicht kurativ behandelbarem Adenokarzinom des oberen Gastrointestinaltrakts und hier auf die Erstlinientherapie. Der therapeutische Standard hat sich seit unserer letzten Stellungnahme zu diesem Thema (Verfahren 2020-B-176 vom 28. Juli 2020) nicht grundlegend geändert.

Kontaktdaten

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)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Magenkarzinoms, Karzinoms des gastroösophagealen Übergangs oder des Adenokarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen.

Stand des Wissens

Ösophaguskarzinome machen ca. 1% aller malignen Erkrankungen aus [1]. Klinisch relevant ist die Unterscheidung zwischen Plattenepithel- und Adenokarzinomen sowie Tumorstadium und Lokalisation des Tumors [2, 3]. Ca. 30-40% der Patienten befinden sich bei Erstdiagnose prinzipiell in einem resektablen Stadium.

Bei den Patienten mit nicht-resektablem Adenokarzinom des Ösophagus ist zu differenzieren zwischen lokal fortgeschrittenen, nicht resektablen und metastasierten Tumoren. Bei den nicht-resektablen Adenokarzinom besteht eine kurative Option. Beim metastasierten Adenokarzinom besteht beim heutigen Stand des Wissens keine kurative Therapieoption. Vor Einleitung einer Therapie ist der HER2 Status zu überprüfen, da dieser Auswirkungen auf die Therapiemöglichkeiten hat.

Die aktuellen Empfehlungen der S3 Leitlinie sind:

Fortgeschrittenes oder metastasiertes Adenokarzinom des Ösophagus - Erstlinientherapie [2]

9.1.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Adenokarzinom des Ösophagus soll eine systemische Chemotherapie angeboten werden. Therapieziel ist die Verlängerung der Überlebenszeit und der Erhalt der Lebensqualität.	
Level of Evidence 1a	Literatur: [115, 326, 542-545]	
Konsensstärke	Starker Konsens (100 %)	

9.2.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Bei negativem HER2-Status soll hierbei eine Platin (Oxaliplatin oder Cisplatin)- und Fluoropyrimidin-haltige Zwei- oder Dreifachkombination eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1a	Literatur: [326, 542-549]	
Konsensstärke	Starker Konsens (100 %)	

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), vertreten durch die S3-Leitliniengruppe

Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

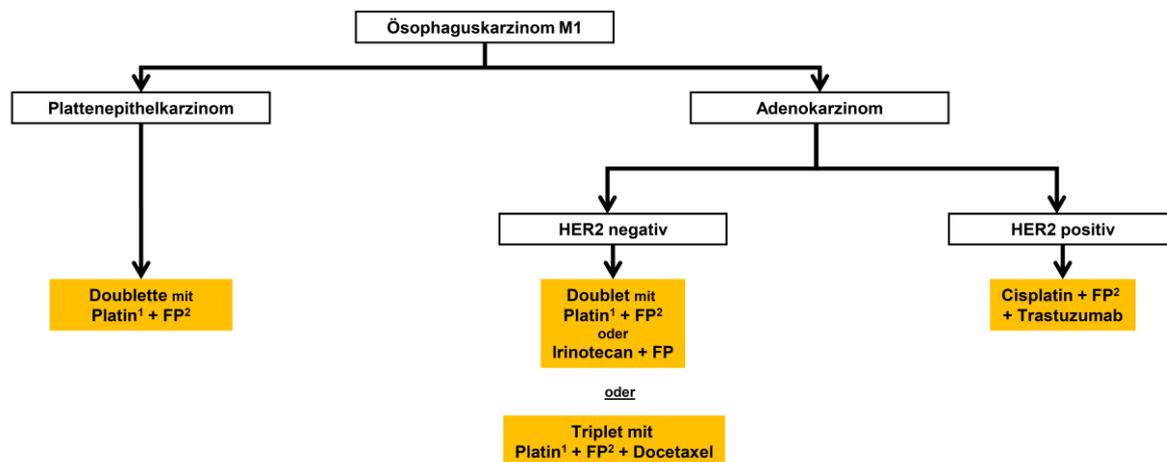
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Magenkarzinoms, Karzinoms des gastroösophagealen Übergangs oder des Adenokarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen.

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

Abbildung 1: Algorithmus für die medikamentöse Therapie des fortgeschrittenen/metastasierten Ösophaguskarzinoms



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 Patienten 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. Vor Einleitung einer systemischen Therapie im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium ist der HER2 Status zu überprüfen, da dieser Auswirkungen auf die Therapiemöglichkeiten hat.

Die aktuellen Empfehlungen der S3 Leitlinie sind [4]:

Kontaktdaten

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)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Magenkarzinoms, Karzinoms des gastroösophagealen Übergangs oder des Adenokarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen.

Fortgeschrittenes oder metastasiertes Adenokarzinom des Magens - Erstlinientherapie [4]

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	De Novo [638]	
1a		

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	De Novo [638]	
1a		

Graphisch sind die Therapieoptionen in Abbildung 2 dargestellt [5].

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), vertreten durch die S3-Leitliniengruppe

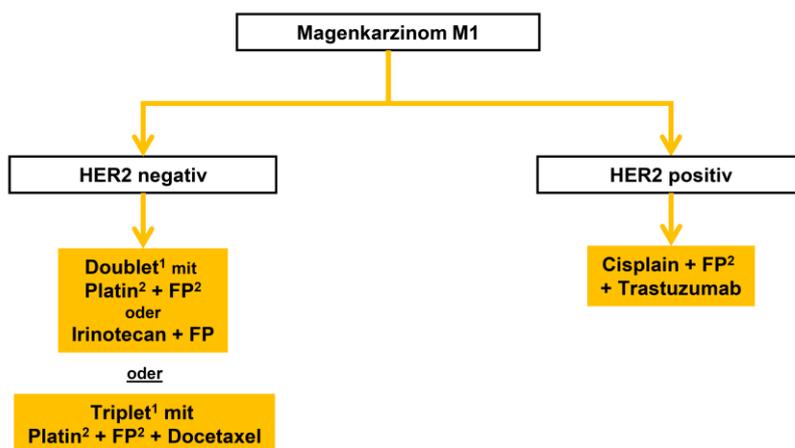
Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Magenkarzinoms, Karzinoms des gastroösophagealen Übergangs oder des Adenokarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen.

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



Die Evidenz zur systemischen Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinoms von Ösophagus, gastroösophagealem Übergang oder Magen kann folgendermaßen zusammengefasst werden:

- Eine palliativ intendierte Chemotherapie verlängert die Überlebenszeit von Patienten im Stadium IV im Vergleich zu ausschließlich supportiver Therapie und stabilisiert die Lebensqualität [6, 7]. Bei der Indikationsstellung zur Chemotherapie sind der Allgemeinzustand des Patienten, die Komorbidität, die Patientenpräferenzen sowie die Toxizität der geplanten Schemata zu berücksichtigen.
- Doublet-Chemotherapien auf der Basis von Platin und einem Fluoropyrimidin sind der empfohlene Standard. Der Nutzen von Triplets wird kontrovers bewertet. Der höheren Wirksamkeit von Triplets steht eine vermehrte Therapie-bedingte Toxizität gegenüber. Sowohl in Doublet- als auch in Triplet-Therapien kann Cisplatin durch Oxaliplatin ohne Verlust an Wirksamkeit ersetzt werden [8, 9]. Aus dem Wechsel ergibt sich ein anderes Toxizitätsspektrum; Cisplatin verursacht mehr Übelkeit, Erbrechen und renale Toxizität, während Oxaliplatin mehr Neuropathie hervorruft. Betreffend des Fluoropyrimidins zeigen Studien im direkten Vergleich, dass Capecitabin intravenöses 5-FU ersetzen kann [9, 10].
- Auch Docetaxel-haltige Regime sind eine Evidenz-basierte Wahl für die Erstlinienchemotherapie. In einer randomisierten Phase-3-Studie führte die Hinzunahme von Docetaxel zu Cisplatin/5-FU zu einem verbesserten Überleben, aber auch zu signifikant mehr Nebenwirkungen, insbesondere hämatologischer und gastrointestinaler Toxizität [11]. Aufgrund des vergleichsweise ungünstigen

Kontaktdaten

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)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Magenkarzinoms, Karzinoms des gastroösophagealen Übergangs oder des Adenokarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen.

Nebenwirkungsprofils wird bei Anwendung eines Docetaxel-haltigen Triplet-Regimes in der Regel auf das klassische dreiwöchentliche DCF-Regime, welches allerdings die stärkste wissenschaftliche Evidenz hat, verzichtet und dafür trotz der kleineren Studien auf dem Boden der klinischen Erfahrung eines der modifizierten Protokolle angewendet.

- Als eine Alternative zu Platin-basierter Therapie kann (jenseits von Zulassungsfragen) Irinotecan plus 5-FU/Folinsäure (FOLFIRI) gesehen werden, welches in randomisierten Studien als zumindest gleich wirksam wie Cisplatin-basierte Doublet- oder Triplet-Therapie untersucht wurde [12, 13].
- Eine gepoolte Analyse aus Phase-3-Studien verglich Patienten ≥ 70 Jahre mit jüngeren Patienten und zeigte keine Unterschiede der Responderaten und des Überlebens der älteren im Vergleich zur jüngeren Altersgruppe [14]. Für ältere Patienten $\geq 65-70$ Jahre gibt es keine Indikation zu einer intensivierten Erstlinienchemotherapie mit einer Docetaxel-haltigen Triplet-Kombination [15].

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung des „fortgeschrittenen oder metastasierten Magenkarzinoms, Karzinoms des gastroösophagealen Übergangs oder des Adenokarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Siehe oben

Der pU plant folgende spezielle Patientenpopulation zu untersuchen (HER2-negativ).

Ergibt sich bei Berücksichtigung dieser Patientencharakteristika bzw. der beschriebenen Behandlungssituation eine andere Vergleichstherapie?

Nein, die obigen Ausführungen beziehen sich auf das HER2-negative Adenokarzinom.

Referenzen

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2015 - 2016, Häufigkeiten und Trends: Ösophagus, 12. Ausgabe 2020; 28 – 30.
2. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Dezember 2018. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-023OL.html>
3. Stahl M et al.: Ösophaguskarzinom, Onkopedia, Dezember 2018. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom/@@guideline/html/index.html>
4. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Magenkarzinom - Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des

Kontaktdaten
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)
Indikation gemäß Beratungsantrag
Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Magenkarzinoms, Karzinoms des gastroösophagealen Übergangs oder des Adenokarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen.
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
5. Lordick F et al.: Magenkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Dezember 2018. https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nscl
6. Glimelius B, Ekstrom K, Hoffman K et al.: Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. <i>Ann Oncol</i> 8:163-168, 1997. PMID:9093725
7. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W et al.: Chemotherapy for advanced gastric cancer. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2017; CD004064. DOI:10.1002/14651858.CD004064.pub4
8. 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. <i>J Clin Oncol</i> 26:1435–1442, 2008. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.9378
9. Cunningham D, Starling N, Rao S et al.: Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. <i>N Engl J Med</i> 358:36–46, 2008. DOI: 10.1056/NEJMoa073149
10. 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. <i>Ann Oncol</i> 20:1529–1534, 2009. DOI: 10.1093/annonc/mdp047
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. <i>J Clin Oncol</i> 24:4991-4997, 2006. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.8429
12. 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. <i>Ann Oncol</i> 19:1450–1457, 2008. DOI: 10.1093/annonc/mdn166
13. 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. <i>J Clin Oncol</i> 32:3520–3526, 2014. DOI:

Kontaktdaten

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)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Magenkarzinoms, Karzinoms des gastroösophagealen Übergangs oder des Adenokarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen.

[10.1200/JCO.2013.54.1011](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.1011)

14. 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](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.08.044)
15. 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](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.09.025)