Durvalumab (Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A26-96 Version: 1.0 Stand: 19.10.2026 IQWiG-Berichte – Nr. 2371

DOI: 10.60584/A26-96

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Durvalumab (Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

28.07.2026

Interne Projektnummer

A26-96

DOI-URL

https://doi.org/10.60584/A26-96

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0
Fax: +49 221 35685-1
E-Mail: info@iqwig.de
Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Durvalumab (Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: https://doi.org/10.60584/A26-96.

Schlagwörter

Durvalumab, Magentumoren, Ösophagustumoren, Nutzenbewertung, NCT04592913

Keywords

Durvalumab, Stomach Carcinoma, Esophageal Carcinoma, Benefit Assessment, NCT04592913

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jochem Potenberg, Ev. Waldkrankenhaus, Berlin

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Selver Altin
- Nadia Abu Rajab-Conrads
- Christiane Balg
- Annalena Dunkel
- Katharina Frangen
- Deborah Ingenhag-Reister
- Florina Kerekes
- Philip Kranz
- Katherine Rascher

Inhaltsverzeichnis

Seite

1 Hintergrund 1
1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2 Verlauf des Projekts 1
1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments 2
2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I: Nutzenbewertung I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Durvalumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Durvalumab in Kombination mit FLOT-Chemotherapie als neoadjuvante und adjuvante Behandlung gefolgt von einer adjuvanten Durvalumab-Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Durvalumab (in Kombination mit FLOT-Chemotherapie als neoadjuvante und adjuvante Behandlung gefolgt von einer adjuvanten Durvalumab-Monotherapie) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.07.2026 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die

entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den GBA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den GBA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des GBA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der GBA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der GBA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des GBA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des GBA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des GBA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom GBA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des GBA [1]).

Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	**Frage 1**	**Frage 2**	**Frage 3**	**Frage 4**	**Frage 5**	**Frage 6**	**Frage 7**
Potenberg, Jochem	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinprodukteher steller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinprodukteher steller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

Seite

I Tabellenverzeichnis I.3
I Abkürzungsverzeichnis I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung I.5
I 2 Fragestellung I.13
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool I.17
I 3.1.1 Vom pU vorgelegte Evidenz I.17
I 3.1.2 Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz I.19
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen I.22
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens I.23
I 6 Literatur I.25
I Anhang A Suchstrategien I.29
I Anhang B Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie I.30
I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung I.34

I Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments 2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Durvalumab + FLOT-Chemotherapie (neoadjuvant und adjuvant) gefolgt von Durvalumab-Monotherapie (adjuvant) I.5
Tabelle 3: Durvalumab + FLOT-Chemotherapie (neoadjuvant und adjuvant) gefolgt von Durvalumab-Monotherapie (adjuvant) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens I.11
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Durvalumab + FLOT-Chemotherapie (neoadjuvant und adjuvant) gefolgt von Durvalumab-Monotherapie (adjuvant) I.13
Tabelle 5: Durvalumab + FLOT-Chemotherapie (neoadjuvant und adjuvant) gefolgt von Durvalumab-Monotherapie (adjuvant) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens I.23
Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + FLOT-Chemotherapie (neoadjuvant und adjuvant) gefolgt von Durvalumab Monotherapie (adjuvant) vs. Placebo + FLOT-Chemotherapie (neoadjuvant und adjuvant) gefolgt von Placebo Monotherapie (adjuvant) I.30
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + FLOT-Chemotherapie (neoadjuvant und adjuvant) gefolgt von Durvalumab Monotherapie (adjuvant) vs. Placebo + FLOT-Chemotherapie (neoadjuvant und adjuvant) gefolgt von Placebo Monotherapie (adjuvant) I.32

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AEG	Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BSC	Best supportive Care
CRT	Chemoradiotherapie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performances Status
EFS	ereignisfreies Überleben
FLOT	Fluorouracil + Leucovorin + Oxaliplatin + Docetaxel
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
PD-L	Programmed Cell Death Ligand
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TAP	Tumor Area Positivity
UE	unerwünschtes Ereignis

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Durvalumab in Kombination mit FLOT-Chemotherapie als neoadjuvante und adjuvante Behandlung gefolgt von einer adjuvanten Durvalumab-Monotherapie gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.07.2026 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab in Kombination mit Fluorouracil + Leucovorin + Oxaliplatin + Docetaxel(FLOT)-Chemotherapie (im Folgenden Durvalumab + FLOT-Chemotherapie bezeichnet) als neoadjuvante und adjuvante Behandlung gefolgt von einer adjuvanten Durvalumab-Monotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Durvalumab + FLOT-Chemotherapie (neoadjuvant und adjuvant) gefolgt von Durvalumab-Monotherapie (adjuvant) (mehrseitige Tabelle)

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]**
Erwachsene mit resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs[b]; neoadjuvante und adjuvante Behandlung	ein Therapieschema bestehend aus[c] ▪ neoadjuvanter Chemotherapie mit Fluorouracil in Kombination mit Leucovorin, Oxaliplatin und Docetaxel (FLOT-Schema) gefolgt von chirurgischer Resektion und adjuvanter FLOT-Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Ursprung im Magen[d])[e] oder ▪ neoadjuvanter Chemoradiotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs)[d] mit ▫ FOLFOX (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit Ursprung im Magen)[d, e] oder ▫ Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil[d, f] oder ▫ Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit Ursprung im Magen)[d, e] gefolgt von chirurgischer Resektion und ▫ beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten ohne pathologische Resterkrankung) oder ▫ adjuvanter Behandlung mit Nivolumab (nur für Patientinnen und Patienten mit pathologischer Resterkrankung)

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Durvalumab + FLOT-Chemotherapie (neoadjuvant und adjuvant) gefolgt von Durvalumab-Monotherapie (adjuvant) (mehrseitige Tabelle)

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie**[a]
a. Dargestellt ist die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zusätzlich zu einer chirurgischen Resektion eine systemische prä- bzw. perioperative Therapie angezeigt ist. c. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen die Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen. d. Gemäß GBA werden zur Behandlung des Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs sowohl die perioperative Chemotherapie als auch die präoperative Chemoradiotherapie empfohlen. Dabei kommt für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit Ursprung im Ösophagus im Rahmen der Chemoradiotherapie die zugelassene Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil und Cisplatin infrage. Zur Behandlung des Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs mit Ursprung im Magen stellen dagegen die nicht zugelassenen Kombinationstherapien (5-Fluorouracil + Cisplatin, Carboplatin + Paclitaxel und FOLFOX im Rahmen der Chemoradiotherapie sowie FLOT im Rahmen der Chemotherapie) für die entsprechende Therapiesequenz bzw. für einen Teil der Therapiesequenz den Therapiestandard dar. e. Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist gemäß GBA festzustellen, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung der Therapieoptionen FLOT, FOLFOX sowie Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel zur perioperativen Chemotherapie bzw. zur präoperativen Chemoradiotherapie zur Behandlung des Adenokarzinoms des Magens sowie des Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs mit Ursprung im Magen den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen sind. f. Cisplatin in Kombination mit 5-Fluourouracil ist zugelassen zur Behandlung des Ösophaguskarzinoms. Für die Behandlung von Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs, die ihren Ursprung im Ösophagus haben, stellt Cisplatin in Kombination mit 5-Fluourouracil somit eine zugelassene und zudem empfohlene Therapieoption dar. Darüber hinaus wird Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil unabhängig vom Ursprung des Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs, also auch im nicht zugelassenen Anwendungsgebiet des Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs mit Ursprung im Magen, in den vorliegenden Leitlinien empfohlen und wird gemäß GBA dementsprechend zur Behandlung des Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs unabhängig des Ursprungs als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.	

FLOT: Fluorouracil + Leucovorin + Oxaliplatin + Docetaxel; FOLFOX: Oxaliplatin + Folinsäure + 5-Fluorouracil; GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Der pU weicht für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs (AEG) von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den GBA ab, indem er auch für diese Patientinnen und Patienten ungeachtet des Ursprungs des Adenokarzinoms ausschließlich die neoadjuvante FLOT-Chemotherapie gefolgt von chirurgischer Resektion und adjuvanter FLOT-Chemotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.

Aus Sicht des pU ist eine Chemoradiotherapie (CRT) für Patientinnen und Patienten mit einem AEG keine adäquate Vergleichstherapie mehr. Der pU begründet seine Festlegung dahin gehend, dass auf Basis aktueller klinischer Evidenz eine perioperative FLOT-Chemotherapie für Patientinnen und Patienten mit einem AEG einer neoadjuvanten CRT überlegen sei. Diesbezüglich verweist der pU auf die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) ESOPEC zum Vergleich einer perioperativen FLOT-Chemotherapie mit einer neoadjuvanten CRT (CROSS-Schema: Strahlentherapie in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel [nachfolgend als Carboplatin + Paclitaxel bezeichnet]), in der sich ein Überlebensvorteil unter der FLOT-Chemotherapie gezeigt habe. Bezüglich des CRT-Regimes verweist der pU darauf, dass sowohl für Carboplatin + Paclitaxel (CROSS-Schema) als auch für Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil (nachfolgend als Cisplatin + 5-Fluorouracil bezeichnet) eine vergleichbare Wirksamkeit gezeigt worden sei, jedoch die Behandlung mit Carboplatin + Paclitaxel mit einer geringeren Toxizität und höheren Therapieadhärenz einhergehe. Auf Basis der Ergebnisse der Studie ESOPEC schlussfolgert der pU, dass die neoadjuvante CRT für Patientinnen und Patienten mit einem AEG keine gleichwertige Alternative zur perioperativen FLOT-Chemotherapie darstellt und verweist darauf, dass sich dies in aktuellen Behandlungsempfehlungen für das Magenkarzinom bzw. das AEG wiederspiegele. Darüber hinaus bezieht sich der pU auf die Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, in der klinische Experten der Fachgesellschaften ausschließlich eine perioperative FLOT-Chemotherapie als Behandlungsstandard für Patientinnen und Patienten mit resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder AEG benannt hätten. Zudem schlussfolgert der pU unter Verweis auf die Anhörung zum Nutzenbewertungsverfahren zu Nivolumab, dass für Patientinnen und Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus primär die neoadjuvante CRT angezeigt ist, wohingegen Patientinnen und Patienten mit einem Adenokarzinom eine perioperative Chemotherapie erhalten sollten. Abschließend verweist der pU darauf, dass der GBA die CRT mit Cisplatin + 5-Fluorouracil vor dem Hintergrund der bestehenden Zulassung zur Behandlung des Ösophaguskarzinoms aus formalen Gründen als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt habe, dieses Therapieregime in der klinischen Versorgungsrealität jedoch nahezu keine Anwendung mehr fände.

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst Patientinnen und Patienten mit einem Adenokarzinom des Magens, Patientinnen und Patienten mit einem AEG mit Ursprung im Magen sowie Patientinnen und Patienten mit einem AEG mit Ursprung im Ösophagus. Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA hat ausschließlich Konsequenzen für die Population mit einem AEG mit Ursprung im Ösophagus. Daher wird nachfolgend auf diese Population Bezug genommen.

Gemäß S3 Leitlinie ist für Patientinnen und Patienten mit einem resezierbarem, lokal fortgeschrittenem Adenokarzinom des Ösophagus oder des ösophagogastralen Übergangs

eine perioperative Chemotherapie oder eine präoperative CRT angezeigt. Zudem sollte, wenn nach neoadjuvanter Radiochemotherapie und R0 Resektion im Resektat histologisch noch ein Resttumorbefund nachgewiesen werden kann (≥ ypT1 oder ≥ ypN1), eine adjuvante Immuntherapie mit Nivolumab über 1 Jahr durchgeführt werden. Auch gemäß GBA werden zur Behandlung des AEG sowohl die perioperative Chemotherapie als auch die präoperative CRT empfohlen. Allerdings verweist der GBA darauf, dass ausschließlich Cisplatin + 5-Fluorouracil im Rahmen der CRT eine zugelassene Therapieoption für Patientinnen und Patienten mit einem AEG mit Ursprung im Ösophagus ist. Darüber hinaus erläuterte der GBA bereits im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 30.01.2026, dass die vom pU angeführten Ergebnisse der Studie ESOPEC weder einen direkten Vergleich zwischen dem nicht zugelassenen perioperativen FLOT-Schema und der zugelassenen präoperativen CRT mit Cisplatin + 5-Fluorouracil zur Behandlung des AEG mit Ursprung im Ösophagus ermöglicht, noch den derzeitigen Therapiestandard einer adjuvanten Immuntherapie mit Nivolumab für Patientinnen und Patienten mit postoperativ residueller Tumorerkrankung im Studiendesign berücksichtigt. Folglich erlaubt die Studie ESOPEC aus Sicht des GBA keine Aussage darüber, ob das FLOT-Schema den bislang zugelassenen Therapieoptionen regelhaft vorzuziehen ist.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom GBA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs herangezogen.

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde in Übereinstimmung mit dem pU die Studie MATTERHORN identifiziert. Der pU zieht die Gesamtpopulation der Studie MATTERHORN für die Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab heran. Die Gesamtpopulation der Studie MATTERHORN ist jedoch nicht für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA geeignet, da die im Vergleichsarm der Studie eingesetzte Therapie nur für Patientinnen und Patienten mit einem Adenokarzinom des Magens oder einem AEG mit Ursprung im Magen (74,8 %) der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Für Patientinnen und Patienten mit einem AEG mit Ursprung im Ösophagus (25,2 %) entspricht die Therapie im Vergleichsarm der Studie MATTERHORN nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Insgesamt sind die vom pU vorgelegten Auswertungen für die Gesamtpopulation der Studie MATTERHORN somit nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Durvalumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie MATTERHORN

Die Studie MATTERHORN ist eine noch laufende, doppelblinde RCT zum Vergleich von Durvalumab + FLOT-Chemotherapie (neoadjuvant und adjuvant) gefolgt von Durvalumab-

Monotherapie (adjuvant) im Vergleich zu Placebo + FLOT-Chemotherapie (neoadjuvant und adjuvant) gefolgt von Placebo-Monotherapie (adjuvant).

Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorstadium II oder höher (> T2 N0 bis N3 M0 oder T0 bis T4 N1 bis N3 M0) entsprechend der 8. Ausgabe der American Joint Committee on Cancer (AJCC). Gemäß Einschätzung der Prüfärztin bzw. des Prüfarztes mussten die Patientinnen und Patienten einen guten Allgemeinzustand aufweisen, sodass sie neoadjuvant mit einer FLOT-Chemotherapie vor der vollständigen Resektion behandelt werden konnten. Zudem musste eine vollständige chirurgische Resektion des primären Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs im Rahmen einer multidisziplinären Beurteilung (mit einer zertifizierten Fachärztin bzw. einem zertifizierten Facharzt für Gastroenterologie) als durchführbar eingestuft werden. Gemäß der Einschlusskriterien sollten grundsätzlich nur Patientinnen und Patienten mit Tumoren vom Siewert Typ II und III eingeschlossen werden. Ein Einschluss von Patientinnen und Patienten mit Tumoren vom Siewert Typ I war möglich, sofern die Patientin oder der Patient auf die gleiche Weise wie bei Tumoren vom Siewert-Typ II und III behandelt werden sollte.

Insgesamt wurden 948 Patientinnen und Patienten in die Studie MATTERHORN eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 dem Interventionsarm (N = 474) oder dem Vergleichsarm (N = 474) randomisiert zugeteilt.

Die Behandlung in der Studie MATTERHORN unterteilt sich auf mehrere Studienphasen. In der neoadjuvanten Phase wurden Patientinnen und Patienten mit bis zu zwei 4-wöchigen Zyklen Durvalumab + FLOT-Chemotherapie bzw. Placebo + FLOT-Chemotherapie behandelt gefolgt von chirurgischer Resektion 4 bis 8 Wochen nach der letzten neoadjuvanten Dosis. Die adjuvante Behandlungsphase begann 4 bis 12 Wochen nach der chirurgischen Resektion mit bis zu zwei 4-wöchigen Zyklen Durvalumab + FLOT-Chemotherapie bzw. Placebo + FLOT-Chemotherapie gefolgt von einer adjuvanten Monotherapie mit Durvalumab bzw. Placebo für bis zu 10 weitere, 4-wöchige Zyklen.

Die Behandlung mit Durvalumab im Interventionsarm erfolgte weitestgehend gemäß Fachinformation. Die Behandlung mit der FLOT-Chemotherapie im Interventions- und Vergleichsarm ist im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation aller Wirkstoffkomponenten des FLOT-Regimes jeweils nicht von der Zulassung umfasst, die Dosierung und das Therapieschema entsprechen jedoch weitestgehend demjenigen, dass in der Studie FLOT4-AIO etabliert wurde und auf die die S3 Leitlinien verweisen.

Die Studienbehandlung erfolgte grundsätzlich bis zur Krankheitsprogression oder Rezidiv, nicht akzeptabler Toxizität, Initiierung einer neuen Krebstherapie oder Rückzug der Einwilligung. Bei einer mittels Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1

bestätigten Krankheitsprogression in der neoadjuvanten Behandlungsphase war die Weiterbehandlung im Rahmen der adjuvanten Therapie in Absprache mit dem pU möglich, sofern weiterhin eine vollständige Resektion des Tumors möglich war und keine nicht protokollkonforme Therapie in der adjuvanten Phase erforderlich war.

Der primäre Endpunkt der Studie MATTERHORN ist das ereignisfreie Überleben (EFS). Weitere Endpunkte werden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Fehlende Auswertungen für die relevante Teilpopulation der Studie MATTERHORN

Gemäß der S3 Leitlinien Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophago-gastralen Übergangs sowie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus werden Karzinome des gastroösophagealen Übergangs je nach Lokalisation des Tumors gemäß der Siewert Klassifikation den Magenkarzinomen oder den Ösophaguskarzinomen zugeordnet. Dabei werden Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs vom Siewert Typ I und Typ II dem Ösophaguskarzinom (entsprechend einem „Ursprung im Ösophagus“ gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie) und Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs vom Siewert Typ III dem Magenkarzinom (entsprechend einem „Ursprung im Magen“ gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie) zugeordnet.

Insgesamt hatten in der Gesamtpopulation der Studie MATTERHORN 239 (25,2 %) Patientinnen und Patienten einen AEG mit Ursprung im Ösophagus (mit Tumoren vom Siewert Typ I und Typ II). Gemäß der vom GBA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie sollen diese Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine neoadjuvante CRT mit Cisplatin + 5-Fluorouracil erhalten, gefolgt von chirurgischer Resektion und beobachtendem Abwarten oder adjuvanter Behandlung mit Nivolumab abhängig vom Vorhandensein einer pathologischen Resterkrankung. In der Studie haben jedoch alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine perioperative FLOT-Chemotherapie erhalten. Somit ermöglicht die Studie MATTERHORN für einen relevanten Anteil an Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die vom pU vorgelegten Auswertungen zur Gesamtpopulation sind daher für die vorliegenden Nutzenbewertung nicht geeignet. Für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA wären Auswertungen für die Teilpopulation mit einem Adenokarzinom des Magens und einem AEG mit Ursprung im Magen (entsprechend Tumoren vom Siewert Typ III) notwendig.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Auswertungen für die entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelte Teilpopulation mit einem Adenokarzinom des

Magens und einem AEG mit Ursprung im Magen (mit Tumoren vom Siewert Typ III) vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab in Kombination mit FLOT-Chemotherapie als neoadjuvante und adjuvante Behandlung gefolgt von einer adjuvanten Durvalumab-Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Durvalumab in Kombination mit FLOT-Chemotherapie als neoadjuvante und adjuvante Behandlung gefolgt von einer adjuvanten Durvalumab-Monotherapie.

Tabelle 3: Durvalumab + FLOT-Chemotherapie (neoadjuvant und adjuvant) gefolgt von Durvalumab-Monotherapie (adjuvant) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Erwachsene mit resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs[b]; neoadjuvante und adjuvante Behandlung	ein Therapieschema bestehend aus[c] ▪ neoadjuvanter Chemotherapie mit Fluorouracil in Kombination mit Leucovorin, Oxaliplatin und Docetaxel (FLOT-Schema) gefolgt von chirurgischer Resektion und adjuvanter FLOT-Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Ursprung im Magen[d])[e] oder ▪ neoadjuvanter Chemoradiotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs)[d] mit ▫ FOLFOX (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit Ursprung im Magen)[d, e] oder ▫ Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil[d, f] oder ▫ Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit Ursprung im Magen)[d, e] gefolgt von chirurgischer Resektion und ▫ beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten ohne pathologische Resterkrankung) oder ▫ adjuvanter Behandlung mit Nivolumab (nur für Patientinnen und Patienten mit pathologischer Resterkrankung)	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 3: Durvalumab + FLOT-Chemotherapie (neoadjuvant und adjuvant) gefolgt von Durvalumab-Monotherapie (adjuvant) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
a. Dargestellt ist die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zusätzlich zu einer chirurgischen Resektion eine systemische prä- bzw. perioperative Therapie angezeigt ist. c. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen die Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen. d. Gemäß GBA werden zur Behandlung des Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs sowohl die perioperative Chemotherapie als auch die präoperative Chemoradiotherapie empfohlen. Dabei kommt für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit Ursprung im Ösophagus im Rahmen der Chemoradiotherapie die zugelassene Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil und Cisplatin infrage. Zur Behandlung des Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs mit Ursprung im Magen stellen dagegen die nicht zugelassenen Kombinationstherapien (5-Fluorouracil + Cisplatin, Carboplatin + Paclitaxel und FOLFOX im Rahmen der Chemoradiotherapie sowie FLOT im Rahmen der Chemotherapie) für die entsprechende Therapiesequenz bzw. für einen Teil der Therapiesequenz den Therapiestandard dar. e. Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist gemäß GBA festzustellen, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung der Therapieoptionen FLOT, FOLFOX sowie Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel zur perioperativen Chemotherapie bzw. zur präoperativen Chemoradiotherapie zur Behandlung des Adenokarzinoms des Magens sowie des Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs mit Ursprung im Magen den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen sind. f. Cisplatin in Kombination mit 5-Fluourouracil ist zugelassen zur Behandlung des Ösophaguskarzinoms. Für die Behandlung von Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs, die ihren Ursprung im Ösophagus haben, stellt Cisplatin in Kombination mit 5-Fluourouracil somit eine zugelassene und zudem empfohlene Therapieoption dar. Darüber hinaus wird Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil unabhängig vom Ursprung des Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs, also auch im nicht zugelassenen Anwendungsgebiet des Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs mit Ursprung im Magen, in den vorliegenden Leitlinien empfohlen und wird gemäß GBA dementsprechend zur Behandlung des Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs unabhängig des Ursprungs als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. FLOT: Fluorouracil + Leucovorin + Oxaliplatin + Docetaxel; FOLFOX: Oxaliplatin + Folinsäure + 5-Fluorouracil; GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Über den Zusatznutzen beschließt der GBA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab in Kombination mit Fluorouracil + Leucovorin + Oxaliplatin + Docetaxel(FLOT)-Chemotherapie (im Folgenden Durvalumab + FLOT-Chemotherapie bezeichnet) als neoadjuvante und adjuvante Behandlung gefolgt von einer adjuvanten Durvalumab-Monotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Durvalumab + FLOT-Chemotherapie (neoadjuvant und adjuvant) gefolgt von Durvalumab-Monotherapie (adjuvant) (mehrseitige Tabelle)

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]**
Erwachsene mit resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs[b]; neoadjuvante und adjuvante Behandlung	ein Therapieschema bestehend aus[c] ▪ neoadjuvanter Chemotherapie mit Fluorouracil in Kombination mit Leucovorin, Oxaliplatin und Docetaxel (FLOT-Schema) gefolgt von chirurgischer Resektion und adjuvanter FLOT-Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Ursprung im Magen[d])[e] oder ▪ neoadjuvanter Chemoradiotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs)[d] mit ▫ FOLFOX (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit Ursprung im Magen)[d, e] oder ▫ Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil[d, f] oder ▫ Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit Ursprung im Magen)[d, e] gefolgt von chirurgischer Resektion und ▫ beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten ohne pathologische Resterkrankung) oder ▫ adjuvanter Behandlung mit Nivolumab (nur für Patientinnen und Patienten mit pathologischer Resterkrankung)

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Durvalumab + FLOT-Chemotherapie (neoadjuvant und adjuvant) gefolgt von Durvalumab-Monotherapie (adjuvant) (mehrseitige Tabelle)

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie**[a]
a. Dargestellt ist die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zusätzlich zu einer chirurgischen Resektion eine systemische prä- bzw. perioperative Therapie angezeigt ist. c. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen die Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen. d. Gemäß GBA werden zur Behandlung des Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs sowohl die perioperative Chemotherapie als auch die präoperative Chemoradiotherapie empfohlen. Dabei kommt für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit Ursprung im Ösophagus im Rahmen der Chemoradiotherapie die zugelassene Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil und Cisplatin infrage. Zur Behandlung des Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs mit Ursprung im Magen stellen dagegen die nicht zugelassenen Kombinationstherapien (5-Fluorouracil + Cisplatin, Carboplatin + Paclitaxel und FOLFOX im Rahmen der Chemoradiotherapie sowie FLOT im Rahmen der Chemotherapie) für die entsprechende Therapiesequenz bzw. für einen Teil der Therapiesequenz den Therapiestandard dar. e. Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist gemäß GBA festzustellen, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung der Therapieoptionen FLOT, FOLFOX sowie Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel zur perioperativen Chemotherapie bzw. zur präoperativen Chemoradiotherapie zur Behandlung des Adenokarzinoms des Magens sowie des Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs mit Ursprung im Magen den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen sind. f. Cisplatin in Kombination mit 5-Fluourouracil ist zugelassen zur Behandlung des Ösophaguskarzinoms. Für die Behandlung von Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs, die ihren Ursprung im Ösophagus haben, stellt Cisplatin in Kombination mit 5-Fluourouracil somit eine zugelassene und zudem empfohlene Therapieoption dar. Darüber hinaus wird Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil unabhängig vom Ursprung des Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs, also auch im nicht zugelassenen Anwendungsgebiet des Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs mit Ursprung im Magen, in den vorliegenden Leitlinien [2] empfohlen und wird gemäß GBA dementsprechend zur Behandlung des Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs unabhängig des Ursprungs als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.	
FLOT: Fluorouracil + Leucovorin + Oxaliplatin + Docetaxel; FOLFOX: Oxaliplatin + Folinsäure + 5-Fluorouracil; GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU weicht für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs (AEG) von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den GBA ab, indem er auch für diese Patientinnen und Patienten ungeachtet des Ursprungs des Adenokarzinoms ausschließlich die neoadjuvante FLOT-Chemotherapie gefolgt von chirurgischer Resektion und adjuvanter FLOT-Chemotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.

Aus Sicht des pU ist eine Chemoradiotherapie (CRT) für Patientinnen und Patienten mit einem AEG keine adäquate Vergleichstherapie mehr. Der pU begründet seine Festlegung dahin gehend, dass auf Basis aktueller klinischer Evidenz eine perioperative FLOT-Chemotherapie für Patientinnen und Patienten mit einem AEG einer neoadjuvanten CRT überlegen sei. Diesbezüglich verweist der pU auf die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) ESOPEC zum Vergleich einer perioperativen FLOT-Chemotherapie mit einer neoadjuvanten CRT (CROSS-Schema: Strahlentherapie in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel [nachfolgend als Carboplatin + Paclitaxel bezeichnet]), in der sich ein Überlebensvorteil unter der FLOT-Chemotherapie gezeigt habe [3]. Bezüglich des CRT-Regimes verweist der pU darauf, dass sowohl für Carboplatin + Paclitaxel (CROSS-Schema) als auch für Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil (nachfolgend als Cisplatin + 5-Fluorouracil bezeichnet) eine vergleichbare Wirksamkeit gezeigt worden sei, jedoch die Behandlung mit Carboplatin + Paclitaxel mit einer geringeren Toxizität und höheren Therapieadhärenz einhergehe [4,5]. Auf Basis der Ergebnisse der Studie ESOPEC schlussfolgert der pU, dass die neoadjuvante CRT für Patientinnen und Patienten mit einem AEG keine gleichwertige Alternative zur perioperativen FLOT-Chemotherapie darstellt und verweist darauf, dass sich dies in aktuellen Behandlungsempfehlungen für das Magenkarzinom bzw. das AEG [6-9] wiederspiegele. Darüber hinaus bezieht sich der pU auf die Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, in der klinische Experten der Fachgesellschaften ausschließlich eine perioperative FLOT-Chemotherapie als Behandlungsstandard für Patientinnen und Patienten mit resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder AEG benannt hätten [10]. Zudem schlussfolgert der pU unter Verweis auf die Anhörung zum Nutzenbewertungsverfahren zu Nivolumab, dass für Patientinnen und Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus primär die neoadjuvante CRT angezeigt ist, wohingegen Patientinnen und Patienten mit einem Adenokarzinom eine perioperative Chemotherapie erhalten sollten [11]. Abschließend verweist der pU darauf, dass der GBA die CRT mit Cisplatin + 5-Fluorouracil vor dem Hintergrund der bestehenden Zulassung zur Behandlung des Ösophaguskarzinoms aus formalen Gründen als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt habe, dieses Therapieregime in der klinischen Versorgungsrealität jedoch nahezu keine Anwendung mehr fände.

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst Patientinnen und Patienten mit einem Adenokarzinom des Magens, Patientinnen und Patienten mit einem AEG mit Ursprung im Magen sowie Patientinnen und Patienten mit einem AEG mit Ursprung im Ösophagus. Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA hat ausschließlich Konsequenzen für die Population mit einem AEG mit Ursprung im Ösophagus. Daher wird nachfolgend auf diese Population Bezug genommen.

Gemäß S3 Leitlinie ist für Patientinnen und Patienten mit einem resezierbarem, lokal fortgeschrittenem Adenokarzinom des Ösophagus oder des ösophagogastralen Übergangs

eine perioperative Chemotherapie oder eine präoperative CRT angezeigt [2]. Zudem sollte, wenn nach neoadjuvanter Radiochemotherapie und R0 Resektion im Resektat histologisch noch ein Resttumorbefund nachgewiesen werden kann (≥ ypT1 oder ≥ ypN1), eine adjuvante Immuntherapie mit Nivolumab über 1 Jahr durchgeführt werden [2]. Auch gemäß GBA werden zur Behandlung des AEG sowohl die perioperative Chemotherapie als auch die präoperative CRT empfohlen. Allerdings verweist der GBA darauf, dass ausschließlich Cisplatin + 5-Fluorouracil im Rahmen der CRT eine zugelassene Therapieoption für Patientinnen und Patienten mit einem AEG mit Ursprung im Ösophagus ist (siehe Tabelle 4). Darüber hinaus erläuterte der GBA bereits im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 30.01.2026, dass die vom pU angeführten Ergebnisse der Studie ESOPEC weder einen direkten Vergleich zwischen dem nicht zugelassenen perioperativen FLOT-Schema und der zugelassenen präoperativen CRT mit Cisplatin + 5-Fluorouracil zur Behandlung des AEG mit Ursprung im Ösophagus ermöglicht, noch den derzeitigen Therapiestandard einer adjuvanten Immuntherapie mit Nivolumab für Patientinnen und Patienten mit postoperativ residueller Tumorerkrankung im Studiendesign berücksichtigt. Folglich erlaubt die Studie ESOPEC aus Sicht des GBA keine Aussage darüber, ob das FLOT-Schema den bislang zugelassenen Therapieoptionen regelhaft vorzuziehen ist [12].

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom GBA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Durvalumab (Stand zum 05.06.2026)
- bibliografische Recherche zu Durvalumab (letzte Suche am 03.06.2026)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Durvalumab (letzte Suche am 02.06.2026)
- Suche auf der Internetseite des GBA zu Durvalumab (letzte Suche am 02.06.2026)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Durvalumab (letzte Suche am 11.08.2026), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde in Übereinstimmung mit dem pU die Studie MATTERHORN [13-20] zum Vergleich von Durvalumab + FLOT-Chemotherapie (neoadjuvant und adjuvant) gefolgt von Durvalumab-Monotherapie (adjuvant) gegenüber Placebo + FLOT-Chemotherapie (neoadjuvant und adjuvant) gefolgt von Placebo-Monotherapie (adjuvant) identifiziert.

Der pU zieht die Gesamtpopulation der Studie MATTERHORN für die Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab heran. Die Gesamtpopulation der Studie MATTERHORN ist jedoch nicht für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA geeignet, da die im Vergleichsarm der Studie eingesetzte Therapie nur für Patientinnen und Patienten mit einem Adenokarzinom des Magens oder einem AEG mit Ursprung im Magen (74,8 %) der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Für Patientinnen und Patienten mit einem AEG mit Ursprung im Ösophagus (25,2 %) entspricht die Therapie im Vergleichsarm der Studie MATTERHORN nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Insgesamt sind die vom pU vorgelegten Auswertungen für die Gesamtpopulation der Studie MATTERHORN somit nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Durvalumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Nachfolgend wird zunächst die Studie MATTERHORN beschrieben und anschließend die fehlende Eignung der vom pU vorgelegten Auswertungen der Gesamtpopulation für die Nutzenbewertung begründet.

I 3.1.1 Vom pU vorgelegte Evidenz

Studie MATTERHORN

Die Studie MATTERHORN ist eine noch laufende, doppelblinde RCT zum Vergleich von Durvalumab + FLOT-Chemotherapie (neoadjuvant und adjuvant) gefolgt von Durvalumab-

Monotherapie (adjuvant) im Vergleich zu Placebo + FLOT-Chemotherapie (neoadjuvant und adjuvant) gefolgt von Placebo-Monotherapie (adjuvant).

Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorstadium II oder höher (> T2 N0 bis N3 M0 oder T0 bis T4 N1 bis N3 M0) entsprechend der 8. Ausgabe der American Joint Committee on Cancer (AJCC). Gemäß Einschätzung der Prüfärztin bzw. des Prüfarztes mussten die Patientinnen und Patienten einen guten Allgemeinzustand aufweisen, sodass sie neoadjuvant mit einer FLOT-Chemotherapie vor der vollständigen Resektion behandelt werden konnten. Zudem musste eine vollständige chirurgische Resektion des primären Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs im Rahmen einer multidisziplinären Beurteilung (mit einer zertifizierten Fachärztin bzw. einem zertifizierten Facharzt für Gastroenterologie) als durchführbar eingestuft werden. Eine vorherige Krebstherapie (z. B. Chemotherapie, Strahlentherapie oder CRT) der aktuellen Malignität war nicht zulässig. Darüber hinaus mussten Patientinnen und Patienten zum Studieneinschluss einen Allgemeinzustand entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group – Performances Status (ECOG-PS) von 0 bis 1 aufweisen. Gemäß der Einschlusskriterien sollten grundsätzlich nur Patientinnen und Patienten mit Tumoren vom Siewert Typ II und III eingeschlossen werden. Ein Einschluss von Patientinnen und Patienten mit Tumoren vom Siewert Typ I war möglich, sofern die Patientin oder der Patient auf die gleiche Weise wie bei Tumoren vom Siewert-Typ II und III behandelt werden sollte.

Insgesamt wurden 948 Patientinnen und Patienten in die Studie MATTERHORN eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 dem Interventionsarm (N = 474) oder dem Vergleichsarm (N = 474) randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Merkmalen Region (Asien vs. Nicht-Asien), klinischer Lymphknotenstatus (positiv vs. negativ) und Programmed-Cell-Death-Ligand[PD-L]1 Status (Tumor Area Positivity [TAP] ≥ 1 vs. TAP < 1).

Die Behandlung in der Studie MATTERHORN unterteilt sich auf mehrere Studienphasen. In der neoadjuvanten Phase wurden Patientinnen und Patienten mit bis zu zwei 4-wöchigen Zyklen Durvalumab + FLOT-Chemotherapie bzw. Placebo + FLOT-Chemotherapie behandelt gefolgt von chirurgischer Resektion 4 bis 8 Wochen nach der letzten neoadjuvanten Dosis. Die adjuvante Behandlungsphase begann 4 bis 12 Wochen nach der chirurgischen Resektion mit bis zu zwei 4-wöchigen Zyklen Durvalumab + FLOT-Chemotherapie bzw. Placebo + FLOT-Chemotherapie gefolgt von einer adjuvanten Monotherapie mit Durvalumab bzw. Placebo für bis zu 10 weitere, 4-wöchige Zyklen. Unabhängig von der Anzahl der Behandlungszyklen sollte die Gesamtdauer der adjuvanten Therapie 12 Monate nicht überschreiten.

Die Behandlung mit Durvalumab im Interventionsarm erfolgte weitestgehend gemäß Fachinformation [21]. Die Behandlung mit der FLOT-Chemotherapie im Interventions- und

Vergleichsarm ist im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation aller Wirkstoffkomponenten des FLOT-Regimes jeweils nicht von der Zulassung umfasst [22-25], die Dosierung und das Therapieschema entsprechen jedoch weitestgehend demjenigen, dass in der Studie FLOT4-AIO [26,27] etabliert wurde und auf die die S3 Leitlinien [2,28] verweisen.

Sofern notwendig, konnte eine supportive Begleitmedikation im Sinne von Best supportive Care (BSC), einschließlich Antibiotika, Ernährungsunterstützung, Behandlung von Stoffwechselstörungen, optimale Symptom-Kontrolle und Schmerztherapie (einschließlich palliativer Strahlentherapie bei Nicht-Ziel-Läsionen etc.) eingesetzt werden.

Die Studienbehandlung erfolgte grundsätzlich bis zur Krankheitsprogression oder Rezidiv, nicht akzeptabler Toxizität, Initiierung einer neuen Krebstherapie oder Rückzug der Einwilligung. Bei einer mittels Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1 bestätigten Krankheitsprogression in der neoadjuvanten Behandlungsphase war die Weiterbehandlung im Rahmen der adjuvanten Therapie in Absprache mit dem pU möglich, sofern weiterhin eine vollständige Resektion des Tumors möglich war und keine nicht protokollkonforme Therapie in der adjuvanten Phase erforderlich war.

Der primäre Endpunkt der Studie MATTERHORN ist das ereignisfreie Überleben (EFS). Weitere Endpunkte werden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Bisher liegen für die Studie MATTERHORN 3 präspezifizierte Datenschnitte zum 01.02.2023 (DCO 1), 20.12.2024 (DCO 2) und 01.09.2025 (DCO 3) vor. In Modul 4 A stellt der pU für alle Endpunkte Auswertungen zum Datenschnitt vom 01.09.2025 (DCO 3) dar.

Die Charakteristika der Studie Matternhorn sind in I Anhang B dargestellt.

I 3.1.2 Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

Vorgehen des pU

Der pU erachtet für das gesamte Anwendungsgebiet, ungeachtet des Ursprungs des AEG, eine perioperative Chemotherapie mittels FLOT-Regime als zweckmäßige Vergleichstherapie (siehe Kapitel I 2) und zieht entsprechend für die vorliegende Nutzenbewertung zu Durvalumab die Gesamtpopulation der Studie MATTERHORN heran. In die Studie wurde jedoch ein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem AEG mit Ursprung im Ösophagus eingeschlossen, für die die in der Studie eingesetzte Vergleichstherapie nicht der vom GBA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Folglich sind die vom pU vorgelegten Auswertungen zur Gesamtpopulation der Studie MATTERHORN nicht geeignet für die vorliegende Nutzenbewertung von Durvalumab. Dies wird im Folgenden erläutert.

Fehlende Auswertungen für die relevante Teilpopulation der Studie MATTERHORN

Gemäß der S3 Leitlinien Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophago-gastralen Übergangs sowie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus werden Karzinome des gastroösophagealen Übergangs je nach Lokalisation des Tumors gemäß der Siewert Klassifikation den Magenkarzinomen oder den Ösophaguskarzinomen zugeordnet [2,28]. Dabei werden Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs vom Siewert Typ I und Typ II dem Ösophaguskarzinom (entsprechend einem „Ursprung im Ösophagus“ gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie) und Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs vom Siewert Typ III dem Magenkarzinom (entsprechend einem „Ursprung im Magen“ gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie) zugeordnet [2,28].

In der Studie MATTERHORN wurden 640 (67,5 %) Patientinnen und Patienten mit einem Adenokarzinom des Magens sowie 308 (32,5 %) Patientinnen und Patienten mit einem AEG eingeschlossen. Unter den Patientinnen und Patienten mit einem AEG hatten

- 99 (10,4 %) Patientinnen und Patienten Tumoren vom Siewert Typ I
- 140 (14,8 %) Patientinnen und Patienten Tumoren vom Siewert Typ II und
- 69 (7,3 %) Patientinnen und Patienten Tumoren vom Siewert Typ III.

Insgesamt hatten in der Gesamtpopulation der Studie MATTERHORN somit 239 (25,2 %) Patientinnen und Patienten einen AEG mit Ursprung im Ösophagus (mit Tumoren vom Siewert Typ I und Typ II). Gemäß der vom GBA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie sollen diese Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine neoadjuvante CRT mit Cisplatin + 5-Fluorouracil erhalten, gefolgt von chirurgischer Resektion und beobachtendem Abwarten oder adjuvanter Behandlung mit Nivolumab abhängig vom Vorhandensein einer pathologischen Resterkrankung (siehe Tabelle 4). In der Studie haben jedoch alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine perioperative FLOT-Chemotherapie erhalten. Somit ermöglicht die Studie MATTERHORN für einen relevanten Anteil an Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In den Subgruppenanalysen für das Adenokarzinom des Magens und AEG (umfasst Patientinnen und Patienten mit Tumoren vom Siewert Typ I, Typ II und Typ III) zeigen sich zudem relevante Unterschiede in den Ergebnissen für den Endpunkt Gesamtüberleben (jeweils Hazard Ratio [HR], Konfidenzintervall [KI] und p-Wert: Adenokarzinom des Magens: 0,85 [0,66; 1,10]; p = 0,210; AEG: 0,68 [0,47; 0,98]; p = 0,041; Interaktions-p-Wert = 0,341) zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts (01.09.2025). Für den Endpunkt Gesamtüberleben kann somit nicht hinreichend sicher ausgeschlossen werden, dass der beobachtete Überlebensvorteil in der Gesamtpopulation zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts (HR [KI], p-Wert: 0,78 [0,63; 0,96]; p = 0,021) durch den Anteil von Patientinnen und Patienten mit einem

AEG mit Ursprung im Ösophagus (mit Tumoren vom Siewert Typ I und Typ II), die nicht gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie behandelt wurden, maßgeblich beeinflusst wird.

Die vom pU vorgelegten Auswertungen zur Gesamtpopulation sind daher für die vorliegenden Nutzenbewertung nicht geeignet. Für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA wären Auswertungen für die Teilpopulation mit einem Adenokarzinom des Magens und einem AEG mit Ursprung im Magen (entsprechend Tumoren vom Siewert Typ III) notwendig.

Weitere Anmerkungen

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (UEs)

Die Endpunkte immunvermittelte UEs, immunvermittelte schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3) und immunvermittelte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) sind für die Bewertung eines Immuncheckpoint-Inhibitors wie Durvalumab von besonderer Bedeutung. Der Stellenwert dieser für Immuncheckpoint-Inhibitoren spezifischen UEs ist allgemein anerkannt und zeigt sich beispielsweise auch darin, dass die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) in der aktuellen Version ihrer Leitlinie zur Supportiven Therapie bei onkologischen Patientinnen und Patienten ein eigenes Kapitel zur Prävention, Diagnostik und Behandlung von immunvermittelten UEs aufgenommen hat [29]. Bei immunvermittelten UEs (SUEs und schwere UEs) handelt es sich um patientenrelevante Endpunkte für die Bewertung von Immuncheckpoint-Inhibitoren, die in der Vergangenheit bei der Bewertung von Wirkstoffen dieser Wirkstoffgruppe regelhaft herangezogen wurden. Der pU legt in Modul 4 A jedoch keine Auswertungen zu immunvermittelten UEs, immunvermittelten schweren UEs und immunvermittelten SUEs vor, dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab in Kombination mit FLOT-Chemotherapie als neoadjuvante und adjuvante Behandlung gefolgt von einer adjuvanten Durvalumab-Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab in Kombination mit FLOT-Chemotherapie als neoadjuvante und adjuvante Behandlung gefolgt von einer adjuvanten Durvalumab-Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab in Kombination mit FLOT-Chemotherapie als neoadjuvante und adjuvante Behandlung gefolgt von einer adjuvanten Durvalumab-Monotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Durvalumab + FLOT-Chemotherapie (neoadjuvant und adjuvant) gefolgt von Durvalumab-Monotherapie (adjuvant) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Erwachsene mit resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs[b]; neoadjuvante und adjuvante Behandlung	ein Therapieschema bestehend aus[c] ▪ neoadjuvanter Chemotherapie mit Fluorouracil in Kombination mit Leucovorin, Oxaliplatin und Docetaxel (FLOT-Schema) gefolgt von chirurgischer Resektion und adjuvanter FLOT-Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Ursprung im Magen[d])[e] oder ▪ neoadjuvanter Chemoradiotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs)[d] mit ▫ FOLFOX (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit Ursprung im Magen)[d, e] oder ▫ Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil[d, f] oder ▫ Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit Ursprung im Magen)[d, e] gefolgt von chirurgischer Resektion und ▫ beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten ohne pathologische Resterkrankung) oder ▫ adjuvanter Behandlung mit Nivolumab (nur für Patientinnen und Patienten mit pathologischer Resterkrankung)	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 5: Durvalumab + FLOT-Chemotherapie (neoadjuvant und adjuvant) gefolgt von Durvalumab-Monotherapie (adjuvant) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
a. Dargestellt ist die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zusätzlich zu einer chirurgischen Resektion eine systemische prä- bzw. perioperative Therapie angezeigt ist. c. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen die Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen. d. Gemäß GBA werden zur Behandlung des Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs sowohl die perioperative Chemotherapie als auch die präoperative Chemoradiotherapie empfohlen. Dabei kommt für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit Ursprung im Ösophagus im Rahmen der Chemoradiotherapie die zugelassene Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil und Cisplatin infrage. Zur Behandlung des Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs mit Ursprung im Magen stellen dagegen die nicht zugelassenen Kombinationstherapien (5-Fluorouracil + Cisplatin, Carboplatin + Paclitaxel und FOLFOX im Rahmen der Chemoradiotherapie sowie FLOT im Rahmen der Chemotherapie) für die entsprechende Therapiesequenz bzw. für einen Teil der Therapiesequenz den Therapiestandard dar. e. Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist gemäß GBA festzustellen, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung der Therapieoptionen FLOT, FOLFOX sowie Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel zur perioperativen Chemotherapie bzw. zur präoperativen Chemoradiotherapie zur Behandlung des Adenokarzinoms des Magens sowie des Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs mit Ursprung im Magen den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen sind. f. Cisplatin in Kombination mit 5-Fluourouracil ist zugelassen zur Behandlung des Ösophaguskarzinoms. Für die Behandlung von Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs, die ihren Ursprung im Ösophagus haben, stellt Cisplatin in Kombination mit 5-Fluourouracil somit eine zugelassene und zudem empfohlene Therapieoption dar. Darüber hinaus wird Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil unabhängig vom Ursprung des Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs, also auch im nicht zugelassenen Anwendungsgebiet des Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs mit Ursprung im Magen, in den vorliegenden Leitlinien [2] empfohlen und wird gemäß GBA dementsprechend zur Behandlung des Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs unabhängig des Ursprungs als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. FLOT: Fluorouracil + Leucovorin + Oxaliplatin + Docetaxel; FOLFOX: Oxaliplatin + Folinsäure + 5-Fluorouracil; GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der Gesamtpopulation der Studie MATTERHORN einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen beansprucht.

Über den Zusatznutzen beschließt der GBA.

I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: https://www.g-ba.de/richtlinien/42/.

2. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus; Langversion [online]. 2023 [Zugriff: 17.08.2026]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-023OLl_S3_Diagnostik-Therapie-Plattenepithelkarzinome-Adenokarzinome-Oesophagus_2024-06.pdf.

3. Hoeppner J, Brunner T, Schmoor C et al. Perioperative Chemotherapy or Preoperative Chemoradiotherapy in Esophageal Cancer. N Engl J Med 2025; 392(4): 323-335. https://doi.org/doi:10.1056/NEJMoa2409408.

4. Blom RL, Sosef MN, Nap M et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens in patients with potentially curable esophageal carcinoma. Dis Esophagus 2014; 27(4): 380-387. https://doi.org/10.1111/dote.12110.

5. Honing J, Smit JK, Muijs CT et al. A comparison of carboplatin and paclitaxel with cisplatinum and 5-fluorouracil in definitive chemoradiation in esophageal cancer patients. Ann Oncol 2014; 25(3): 638-643. https://doi.org/10.1093/annonc/mdt589.

6. Committee EG, Lordick F, Carneiro F et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2022; 33(10): 1005-1020. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.004.

7. Esmo Guidelines Committee, Obermannová RL, Leong T. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the treatment of locally advanced oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinoma and metastatic squamous-cell carcinoma. ESMO Open 2025; 10(2). https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2025.104134.

8. Huber Y, Unverzagt S, Lynen Jansen P et al. Gastric Carcinoma: Diagnosis, Staging, and Treatment. Dtsch Arztebl Int 2026; 123(2): 53-58. https://doi.org/10.3238/arztebl.m2025.0159.

9. Moehler M, Huber Y, Bornschein J et al. What Is New in the German S3 Guideline on Gastric Cancer: Diagnosis, Staging, and Treatment. Oncol Res Treat 2026: 1-8. https://doi.org/10.1159/000550791.

10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie; Vorgang: 2025-B-328 Durvalumab [online]. 2026 [Zugriff: 24.09.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9826/2026-08-01_Informationen-zVT_Durvalumab_D-1362.pdf.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Wortprotokoll zur mündlichen Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses. Nivolumab (D-1212) [online]. 2025. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1240/2025-11-10_Wortprotokoll_Nivolumab_D-1212.pdf.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2025-B-328 [unveröffentlicht]. 2026.

13. AstraZeneca. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study of Neoadjuvant-Adjuvant Durvalumab and FLOT Chemotherapy Followed by Adjuvant Durvalumab or Placebo in Patients with Resectable Gastric and Gastroesophageal Cancer (GC/GEJC) (MATTERHORN) [online]. [Zugriff: 16.08.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001555-40.

14. Janjigian YY, Van Cutsem E, Muro K et al. MATTERHORN: phase III study of durvalumab plus FLOT chemotherapy in resectable gastric/gastroesophageal junction cancer. Future Oncol 2022; 18(20): 2465-2473. https://doi.org/10.2217/fon-2022-0093.

15. AstraZeneca. Assessing Durvalumab and FLOT Chemotherapy in Resectable Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer [online]. 2025 [Zugriff: 16.08.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04592913.

16. AstraZeneca. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study of Neoadjuvant-Adjuvant Durvalumab and FLOT Chemotherapy Followed by Adjuvant Durvalumab in Patients with Resectable Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer (GC/GEJC) (MATTERHORN); Durvalumab-D910GC00001; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2025.

17. AstraZeneca. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study of Neoadjuvant-Adjuvant Durvalumab and FLOT Chemotherapy Followed by Adjuvant Durvalumab in Patients with Resectable Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer (GC/GEJC) (MATTERHORN); Durvalumab-D910GC00001; Clinical Study Report Addendum 1 [unveröffentlicht]. 2025.

18. Janjigian YY, Al-Batran SE, Wainberg ZA et al. Perioperative Durvalumab in Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer. N Engl J Med 2025; 393(3): 217-230. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2503701.

19. AstraZeneca. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study of Neoadjuvant-Adjuvant Durvalumab and FLOT Chemotherapy Followed by Adjuvant Durvalumab in Patients with Resectable Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer (GC/GEJC) (MATTERHORN) [online]. 2026 [Zugriff: 16.08.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507338-26-00.

20. Janjigian YY, Al-Batran SE, Wainberg ZA et al. Perioperative durvalumab plus fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel for resectable gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (MATTERHORN): final results of overall survival and event-free survival by pathological response in a global, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. Lancet 2026; 408(10560): 1114-1128. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(26)01254-7.

21. AstraZeneca. IMFINZI 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 03.2026 [Zugriff: 29.07.2026]. URL: https://www.fachinfo.de.

22. sanofi. ELOXATIN 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 03.2025 [Zugriff: 06.08.2026]. URL: https://www.fachinfo.de.

23. ratiopharm. Docetaxel-ratiopharm 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 05.2026 [Zugriff: 06.08.2026]. URL: https://www.fachinfo.de.

24. Pfizer. Leucovorin 10 mg/ml Lösung zur Injektion/ Infusion [online]. 11.2023 [Zugriff: 08.08.2026]. URL: https://www.fachinfo.de.

25. medac. 5-FU medac 50 mg/ml, Injektionslösung [online]. 11.2024 [Zugriff: 06.08.2026]. URL: https://www.fachinfo.de.

26. Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. Lancet Oncol 2016; 17(12): 1697-1708. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30531-9.

27. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. Lancet 2019; 393(10184): 1948-1957. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32557-1.

28. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs; Langversion [online]. 2025 [Zugriff: 14.08.2026]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-009OLl_S3_Diagnostik-Therapie-Adenokarzinom-Magenkarzinom-oesophagogastraler-Uebergang_2025-10.pdf.

29. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen; Langversion [online]. 2026 [Zugriff: 01.09.2026]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/Version_2/2026-02-27_Supportive_Therapie_Langversion_2.1.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Durvalumab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: http://www.clinicaltrials.gov
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(esophageal OR gastric) AND (Durvalumab OR MEDI-4736)

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(oesophageal OR esophageal OR gastr*) AND (Durvalumab* OR MEDI4736 OR MEDI-4736 OR (MEDI 4736))

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
esophageal, esophagus, esophagogastric, esophago, oesophageal, oesophagus, oesophagogastric, oesophago, gastroesophageal, gastro-esophageal, gastro-oesophageal, gastric [contain any of these terms] AND durvalumab [contain all of these terms]
esophageal, esophagus, esophagogastric, esophago, oesophageal, oesophagus, oesophagogastric, oesophago, gastroesophageal, gastro-esophageal, gastro-oesophageal, gastric [contain any of these terms] AND MEDI4736 [contain all of these terms]
esophageal, esophagus, esophagogastric, esophago, oesophageal, oesophagus, oesophagogastric, oesophago, gastroesophageal, gastro-esophageal, gastro-oesophageal, gastric [contain any of these terms] AND MEDI-4736 [contain all of these terms]

I Anhang B Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + FLOT-Chemotherapie (neoadjuvant und adjuvant) gefolgt von Durvalumab Monotherapie (adjuvant) vs. Placebo + FLOT-Chemotherapie (neoadjuvant und adjuvant) gefolgt von Placebo Monotherapie (adjuvant) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte[a]
MATTERHORN	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs[b] ▪ Stadium II oder höher (> T2 N0 bis N3 M0 oder T0 bis T4 N1 bis N3 M0)[c] ▪ keine vorherige Krebstherapie ▪ ECOG-PS von 0 oder 1	Durvalumab + FLOT (neoadjuvant / adjuvant) / Durvalumab (adjuvant) (N = 474) Placebo + FLOT (neoadjuvant / adjuvant) / Placebo (adjuvant) (N = 474)	Screening: 28 Tage Behandlung: ▪ neoadjuvant: 2 Zyklen oder bis zur Krankheitsprogression, die eine kurative Therapie (Operation) ausschließt, oder inakzeptablen Toxizität, Rückzug der Einwilligung, Initiierung einer neuen Krebstherapie ▪ Operation: 4–8 Wochen[d] nach letzter neoadjuvanter FLOT-Dosis ▪ adjuvant: Beginn 4–12 Wochen nach der Operation; bis zu 12 Zyklen (maximal 12 Monate) oder bis zu Rezidiv, Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einwilligung, Initiierung einer neuen Krebstherapie Nachbeobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Rückzug der Einwilligung oder Studienende[e]	159 Zentren in: Argentinien, Belgien, Brasilien, Kanada, Chile, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Japan, Niederlande, Peru, Polen, Republik Korea, Russland, Spanien, Taiwan, Türkei, Ungarn, Vereinigtes Königreich und USA 11/2020–laufend Datenschnitte: 1. 01.02.2023[f] 2. 20.12.2024[g] 3. 01.09.2025[h]	primär: EFS sekundär: Gesamtüber-leben, Morbidität, gesundheits-bezogene Lebens-qualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + FLOT-Chemotherapie (neoadjuvant und adjuvant) gefolgt von Durvalumab Monotherapie (adjuvant) vs. Placebo + FLOT-Chemotherapie (neoadjuvant und adjuvant) gefolgt von Placebo Monotherapie (adjuvant) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte[a]

a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4.
b. Gemäß der Einschlusskriterien sollten grundsätzlich nur Patientinnen und Patienten mit Tumoren vom Siewert Typ II und III eingeschlossen werden. Ein Einschluss von Patientinnen und Patienten mit Tumoren vom Siewert Typ I war möglich, sofern die Patientin oder der Patient auf die gleiche Weise wie bei Tumoren vom Siewert-Typ II und III behandelt werden soll.
c. gemäß AJCC 8. Ausgabe
d. Eine Operation > 8 Wochen nach der letzten Dosis der neoadjuvanten Therapie war nach Rücksprache mit dem pU zulässig.
e. Das Studienende wird etwa 5 Jahre nach Randomisierung der letzten Patientin / des letzten Patienten vorgesehen.
f. Geplant nachdem alle randomisierten Patientinnen und Patienten entweder eine chirurgische Resektion hatten oder von der Operation ausgeschlossen wurden.
g. Die präspezifizierte Interimsanalyse war geplant nach etwa 369 EFS-Ereignissen. Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts waren 385 Ereignisse aufgetreten. Da das EFS zu diesem Zeitpunkt bereits statistisch signifikant war, stellt dies die finale Analyse für das EFS dar.
h. Die finale Analyse für das Gesamtüberleben war nach etwa 461 EFS-Ereignissen oder nach etwa 3 Jahren Nachbeobachtung ab der Randomisierung der letzten Patientin / des letzten Patienten (je nachdem, was als erstes eintrat) geplant. Die Durchführung erfolgte ca. 3 Jahre, nachdem die letzte Patientin / der letzte Patient randomisiert wurde.

AJCC: American Joint Committee on Cancer; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EFS: ereignisfreies Überleben;
FLOT: 5-Fluorouracil + Leucovorin + Oxaliplatin + Docetaxel; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer;
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + FLOT-Chemotherapie (neoadjuvant und adjuvant) gefolgt von Durvalumab Monotherapie (adjuvant) vs. Placebo + FLOT-Chemotherapie (neoadjuvant und adjuvant) gefolgt von Placebo Monotherapie (adjuvant) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
MATTERHORN	neoadjuvante Therapie: bis zu 2 Zyklen à 4 Wochen ▪ Durvalumab 1500 mg i. v.[a] an Tag 1 + ▫ FLOT[b]-Chemotherapie i. v. an Tag 1 und 15 Operation adjuvante Therapie: bis zu 2 Zyklen à 4 Wochen ▪ Durvalumab 1500 mg i. v.[a] an Tag 1 + ▫ FLOT[b]-Chemotherapie i. v. an Tag 1 und 15 gefolgt von bis zu 10 weitere Zyklen ▪ Durvalumab 1500 mg i. v[a]. an Tag 1	neoadjuvante Therapie: bis zu 2 Zyklen à 4 Wochen ▪ Placebo i. v. an Tag 1 + ▫ FLOT[b]-Chemotherapie i. v. an Tag 1 und 15 Operation adjuvante Therapie: bis zu 2 Zyklen à 4 Wochen ▪ Placebo i. v. an Tag 1 + ▫ FLOT[b]-Chemotherapie i. v. an Tag 1 und 15 gefolgt von bis zu 10 weitere Zyklen ▪ Placebo an Tag 1
	Dosisanpassung: ▪ keine Dosisreduktion erlaubt[c] ▪ bei Abbruch einer der Therapiekomponente wegen Toxizität, konnte die andere weitergegeben werden ▪ bei Abbruch der Chemotherapie in der neoadjuvanten Phase, sollten die restlichen Dosierungen von Durvalumab oder Placebo abgesetzt und die Operation (sofern klinische möglich) vorgezogen werden	
	Nicht erlaubte Vorbehandlung ▪ monoklonale Antikörper gegen u. a. CTLA-4, PD-1, PD-L1 oder PD-L2[d] ▪ immunsuppressive Medikamente innerhalb 14 Tage vor der 1. Dosis Durvalumab[e] ▪ andere Prüfpräparate innerhalb 28 Tage vor Studienbeginn ▪ größerer chirurgischer Eingriff ≥ 28 Tage vor der 1. Dosis[f] **Nicht erlaubte Begleitbehandlung** ▪ andere experimentelle Krebstherapien ▪ andere monoklonale Antikörper gegen CTLA-4, PD-1, PD-L1 ▪ andere Chemotherapie, Strahlentherapie, Immuntherapie oder biologische bzw. hormonelle Therapie zur Krebsbehandlung ▪ immunsuppressive Medikamente, einschließlich, aber nicht beschränkt auf systemische Kortikosteroide (> 10 mg/Tag Prednison oder äquivalent), Methotrexat, Azathioprin und TNF-α-Blocker ▪ EGFR-Tyrosinkinaseinhibitoren	

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + FLOT-Chemotherapie (neoadjuvant und adjuvant) gefolgt von Durvalumab Monotherapie (adjuvant) vs. Placebo + FLOT-Chemotherapie (neoadjuvant und adjuvant) gefolgt von Placebo Monotherapie (adjuvant) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
a. gewichtsabhängige Dosierung für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht ≤ 30 kg: 20 mg/kg alle 4 Wochen, bis ein Körpergewicht > 30 kg erreicht ist b. 5-Fluorouracil: 2600 mg/m^2, Leucovorin: 200 mg/m^2, Oxaliplatin: 85 mg/m^2, Docetaxel: 50 mg/m^2 c. Dosisreduktion einzelner Komponenten der FLOT-Chemotherapie (gemäß lokaler klinischer Praxis) war aufgrund von Toxizität erlaubt. d. ausgenommen therapeutische Krebsimpfstoffe e. Ausgenommen intranasale, inhalative, topische Steroide oder lokale Steroidinjektionen, systemische Kortikosteroide (maximal 10 mg/Tag Prednison oder äquivalent) sowie Steroide als Prämedikation bei Überempfindlichkeit (z. B. vor einer Computertomografie). f. Lokale chirurgische Eingriffe an isolierten Läsionen zu palliativen Zwecken waren zulässig. CTLA-4: Anti-Cytotoxic T-Lymphocyte-associated protein 4; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; FLOT: 5-Fluorouracil + Leucovorin + Oxaliplatin + Docetaxel; i. v.: intravenös; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L: Programmed Cell Death-Ligand; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TNF-α: Tumornekrosefaktor-α		

I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Behandlung mit IMFINZI muss von einem in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Die empfohlene Dosis beträgt 1.500 mg in Kombination mit FLOT-Chemotherapie alle 4 Wochen für bis zu 2 Zyklen vor der Operation, gefolgt von 1.500 mg mit FLOT-Chemotherapie alle 4 Wochen für bis zu 2 Zyklen und danach 1.500 mg alle 4 Wochen als Monotherapie für bis zu 10 Zyklen, für insgesamt bis zu 12 Zyklen nach der Operation. IMFINZI wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von einer Stunde gegeben.

Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird nicht empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise das Aussetzen oder ein dauerhaftes Absetzen der Behandlung erforderlich.

Bei älteren Patienten (≥65 Jahre alt) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Weder bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion noch bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird eine Dosisanpassung von IMFINZI empfohlen. Daten von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz bzw. schwer eingeschränkter Leberfunktion sind zu begrenzt, um Rückschlüsse auf diese Patientengruppe zu ziehen.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen sind zu beachten beim Auftreten von Pneumonitis und Strahlenpneumonitis sowie weiteren immunvermittelten Nebenwirkungen wie Pneumonitis, Hepatitis, Kolitis, Endokrinopathien, Nephritis, Ausschlag, Myokarditis, Pankreatitis oder bei sonstigen immunvermittelten Nebenwirkungen. Spezifische Informationen zum Umgang mit immunvermittelten Nebenwirkungen sind in der Fachinformation enthalten. Patienten sollten auch auf Anzeichen und Symptome infusionsbezogener Reaktionen überwacht und gegebenenfalls entsprechend behandelt werden.

Bei Patienten mit vorbestehender Autoimmunerkrankung (Autoimmune Disease, AID) deuten die Daten aus Beobachtungsstudien auf ein erhöhtes Risiko für immunbezogene Nebenwirkungen nach einer Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie im Vergleich zu Patienten ohne vorbestehende AID hin. Darüber hinaus traten häufig Schübe der AID-Grunderkrankung auf, aber sie waren in der Mehrheit leicht und behandelbar.

Die Anwendung von systemischen Corticosteroiden, ausgenommen systemische Corticosteroide in physiologischer Dosis (≤10 mg/Tag Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent), oder Immunsuppressiva wird vor Beginn der Durvalumab-Therapie aufgrund der möglichen Beeinflussung der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Durvalumab nicht empfohlen. Systemische Corticosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Behandlung mit Durvalumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Durvalumab und noch mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis von Durvalumab eine zuverlässige Verhütungs-methode anwenden.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

Seite

II Tabellenverzeichnis II.3
II Abbildungsverzeichnis II.4
II Abkürzungsverzeichnis II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU II.10
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen II.12
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten II.13
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung II.13
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) .II.14
II 2.1 Behandlungsdauer und Verbrauch II.15
II 2.1.1 Behandlungsdauer II.15
II 2.1.2 Verbrauch II.17
II 2.2 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie II.18
II 2.3 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen II.18
II 2.4 Jahrestherapiekosten für die GKV – Zusammenfassung II.19
II 2.5 Versorgungsanteile II.21
II 3 Literatur II.22

II Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation II.13
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr II.19

II Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation II.7

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	**Bedeutung**
5-FU	5-Fluorouracil
AJCC	American Joint Committee on Cancer
cTNM	klinische TNM-Klassifikation
FOLFOX	5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin
FLOT	5-FU + Leucovorin + Oxaliplatin + Docetaxel
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEJ	Gastroesophageal Junction (gastroösophagealer Übergang)
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
KOF	Körperoberfläche
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
TNM-Klassifikation	Klassifikation maligner Tumoren (Primärtumor, regionäre Lymphknoten und Fernmetastasen)
TRM	Tumorregister München
UICC	Union for International Cancer Control
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) stellt die Karzinome des Magens und des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Durvalumab [1]. Demnach ist Durvalumab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet in Kombination mit einer Chemotherapie mit 5-Fluorouracil (5-FU), Leucovorin, Oxaliplatin und Docetaxel (FLOT) als neoadjuvante und adjuvante Behandlung gefolgt von einer adjuvanten Durvalumab-Monotherapie angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß den Angaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zusätzlich zu einer chirurgischen Resektion eine systemische prä- bzw. perioperative Therapie angezeigt ist.

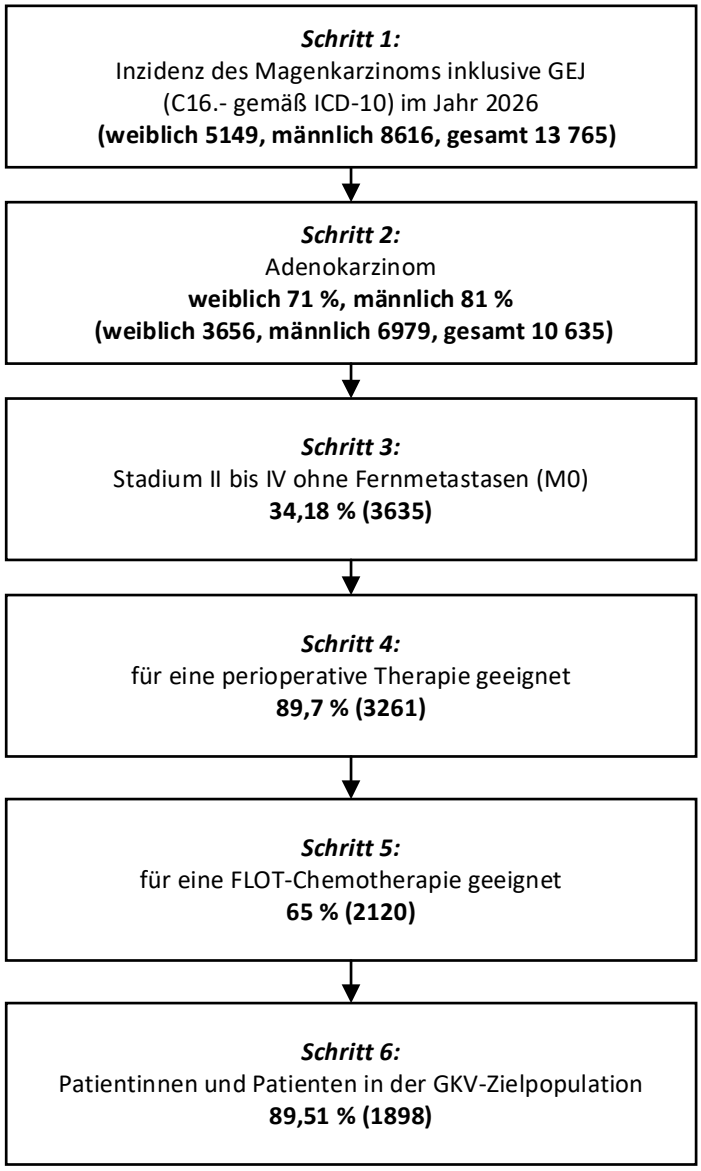
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt, dass bei Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet trotz kurativer Therapieintention die Prognose aufgrund hoher Rezidivraten und einem verkürztem Gesamtüberleben ungünstig sei. Dies verdeutliche den therapeutischen Bedarf an effektiven Behandlungsoptionen, welche die Chance der Patientinnen und Patienten auf Heilung erhöhen, ohne die Lebensqualität zu beeinträchtigen.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
FLOT: 5-Fluorouracil + Leucovorin + Oxaliplation + Docetaxel; GEJ: gastroösophagealer Übergang; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: Inzidenz des Magenkarzinoms inklusive GEJ im Jahr 2026

Der pU entnimmt zunächst der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) mit Datenstand vom 19.11.2025 [2] die geschlechtsspezifische Inzidenz des Magenkarzinoms (inklusive GEJ) als rohe Rate pro 100 000 Personen in Deutschland über den Diagnosecode C16.- (Bösartige Neubildung des Magens) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) für die Jahre 2014 bis 2023. Der Diagnosecode

für Karzinome des GEJ ist hierbei über die Codierung C16.0 (Bösartige Neubildung: Kardia) unter den Magenkarzinomen (C16.-) subsumiert.

Anschließend prognostiziert der pU mittels linearer Regression für das Jahr 2026 eine Inzidenz des Magenkarzinoms von 12,2 pro 100 000 Frauen und 21 pro 100 000 Männer in Deutschland.

Durch Multiplikation der Inzidenzraten mit den vom Statistischen Bundesamt für den Stichtag 31.12.2026 durch das Schätzverfahren G1-L2-W2 (Auswirkungen einer niedrigen Geburtenhäufigkeit bei moderater Entwicklung der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos) vorausberechneten Bevölkerungszahlen [3] prognostiziert der pU eine Inzidenz von 5149 Patientinnen und 8616 Patienten. Insgesamt ergibt sich somit in Summe eine Anzahl von 13 765 neu an einem Magenkarzinom (inkl. GEJ) erkrankten Patientinnen und Patienten.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Magens inklusive GEJ

Der pU nimmt eine Eingrenzung auf die Patientinnen und Patienten vor, die an einem Adenokarzinom des Magens bzw. GEJ erkrankt sind. Hierfür greift er auf den RKI-Bericht „Krebs in Deutschland für 2021–2023“ [4] zurück, dem sich Angaben zur histologischen Verteilung innerhalb der Magenkarzinome inklusive GEJ entnehmen lassen. Demnach lag im Zeitraum der Jahre 2021 bis 2023 der Anteil der Adenokarzinome bei Patientinnen bei 71 % und bei Patienten bei 81 %. Der pU überträgt diese Anteile jeweils auf die geschlechtsspezifischen Inzidenzen aus Schritt 1 und weist insgesamt eine Anzahl von 10 635 Patientinnen und Patienten mit einem Adenokarzinom aus.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten in den Stadien II bis IV ohne Fernmetastasen (M0)

Der pU gibt zunächst an, dass bei Patientinnen und Patienten ohne Fernmetastasen (M0) grundsätzlich eine Tumorresektion mit kurativer Intention möglich sei. Weiterhin führt er, u. a. mit Verweis auf die S3-Leitinie zu Adenokarzinomen des Magens und GEJ [5], folgende Behandlungshinweise auf: Die chirurgische Resektion stellt den Therapiestandard (für alle potentiell resektablen Magenkarzinome) dar, ausgenommen für Frühkarzinome, die endoskopisch (kurativ) reseziert werden können. Zudem wird eine perioperative Chemotherapie (d. h. neoadjuvante und anschließende adjuvante Chemotherapie) für Patientinnen und Patienten mit Karzinomen der Tumorgröße ≥ cT3 und / oder positivem Lymphknotenstatus empfohlen. Auf dieser Basis operationalisiert er die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet als Patientinnen und Patienten in den Stadien II bis IV ohne Fernmetastasen nach klinischer TNM-Klassifikation (cTNM).

Mit Bezug auf die Stadieneinteilung verweist er in Modul 3 A auf die S3-Leitlinie zu Adenokarzinomen des Magens und GEJ [5] sowie auf die S3-Leitlinie zu Ösophaguskarzinomen [6] und die Klassifikationen zur jeweiligen 8. Auflage des American Joint Committee on Cancer (AJCC) und der Union for International Cancer Control (UICC).

Für die Differenzierung der Patientinnen und Patienten in den Stadien II bis IV ohne Fernmetastasen legt der pU eine Auswertung des Tumorregisters München (TRM) zugrunde [7]. Der pU greift dabei auf die Angaben des Erhebungszeitraums von 2012 bis 2020 mit Daten zu 4081 Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinomen inkl. GEJ zurück. Für seine weiteren Berechnungen zieht er die Auswertungen zu Patientinnen und Patienten mit Angaben zum cTNM-Status heran. Hierbei geht er so vor, dass er Patientinnen und Patienten mit oder ohne neoadjuvanter Behandlung und bekanntem cTNM-Status als Grundlage nimmt (geschätzt auf Basis prozentualer Angaben: n = 2152) und daraus den Anteil derer bestimmt, die dem Stadium II bis IV (ohne M1) bzw. mit einem Karzinom der Tumorgröße ≥ cT3 und / oder positivem Lymphnotenstatus und ohne M1 zuzuordnen sind. Insgesamt berechnet der pU eine Anzahl von 736 Patientinnen und Patienten mit einem Karzinom der Tumorgröße ≥ cT3 und / oder positivem Lymphnotenstatus und ohne Fernmetastasten (M0) an allen mit bekanntem cTNM-Status und weist einen Anteil von 34,18 % aus.

Übertragen auf die Anzahl aus Schritt 2 ergibt sich eine Anzahl von 3635 Patientinnen und Patienten mit einem Karzinom im Stadium II bis IV ohne Fernmetastasen.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten, für die eine perioperative Chemotherapie geeignet ist

Der pU gibt an, dass lediglich für einen Teil der Patientinnen und Patienten mit resezierbarem Adenokarzinom des Magens inkl. GEJ eine perioperative Behandlung geeignet sei. Zur Gewinnung eines Anteils derer, für die eine perioperative Chemotherapie geeignet ist, greift der pU auf eine Publikation von Heckl et al. [8] zurück. Hierbei handelt es sich um eine retrospektive Auswertung von Daten zu Patientinnen und Patienten mit resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder GEJ, die eine perioperative Chemotherapie mit FLOT erhielten. Für die Auswahl der relevanten Patientengruppe wurden Patientinnen und Patienten identifiziert, die zwischen 2010 bis 2022 eine totale oder partielle Gastrektomie oder eine Ösophagektomie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein aufgrund eines Adenokarzinoms des Magens oder GEJ erhielten. Bei der Eingrenzung wurden diejenigen mit Metastasen bei Diagnose, mit einer Diagnose eines weiteren Primärtumors oder mit unzureichenden Daten ausgeschlossen. Von den verbliebenen 271 potenziell kurativ behandelbaren Patientinnen und Patienten kam (u. a. nach Ausschluss derjenigen mit endoskopischer Resektion) für 243 Patientinnen und Patienten (89,7 %) eine perioperative Chemotherapie infrage.

Angewendet auf die Anzahl aus Schritt 3 ergeben sich 3261 Patientinnen und Patienten, für die nach Angabe des pU eine perioperative Chemotherapie geeignet ist.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten, für die eine FLOT-Chemotherapie geeignet ist

Gemäß vorliegendem Anwendungsgebiet wird Durvalumab in Kombination mit einer FLOT-Chemotherapie angewendet [1]. Mit Bezug auf die FLOT-Chemotherapie gibt der pU an, dass im Versorgungsalltag aufgrund von Unverträglichkeiten, Komorbiditäten und Kontraindikationen nicht für alle Patientinnen und Patienten eine solche Therapie infrage kommt. Daher greift er erneut auf die Publikation von Heckl et al. zurück [8]. Von den 243 Patientinnen und Patienten des vorherigen Schrittes, für die eine perioperative Chemotherapie infrage kam, war der Studie zufolge für 158 Patientinnen und Patienten (65 %) eine FLOT-Chemotherapie geeignet. Die Eignung einer FLOT-Chemotherapie wurde dahin gehend definiert, als dass Patientinnen und Patienten ausgeschlossen wurden, die eine abweichende Chemo- bzw. Radiochemotherapie erhielten.

Der pU übertragt den Anteilswert von 65 % auf die Angabe aus Schritt 4 und weist eine Anzahl von 2120 Patientinnen und Patienten aus, für die eine FLOT-Chemotherapie geeignet ist.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 89,51 % [9,10] ermittelt der pU eine Anzahl von 1898 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar, weist jedoch methodische Schwächen auf. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unsicher. Die maßgeblichen Gründe hierfür werden nachfolgend erläutert.

Zu Schritt 1: Inzidenz des Magenkarzinoms inklusive GEJ im Jahr 2026

Für die Prognose der rohen Inzidenzraten zieht der pU Angaben des ZfKD für die Jahre 2014 bis 2023 [2] als Grundlage heran. Es ist anzumerken, dass das ZfKD auf seiner Website angibt, dass die Zahlen für das Jahr 2023 noch als vorläufig anzusehen sind und für das betreffende Jahr noch mit einem Anstieg im 1-stelligen Prozentbereich (Angabe ohne Bezug auf eine bestimmte Indikation) zu rechnen ist.

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Magens inklusive GEJ

Die im Rahmen des RKI-Berichts angegebene Verteilung zu histologischen Typen bei Magenkarzinomen inkl. GEJ schließt unter anderem auch solche Fälle ein, zu denen keine genauen Angaben vorliegen [4]. Bei Nichtberücksichtigung der Patientinnen und Patienten aus der Auswertung mit nicht näher bezeichneten Karzinomen/Malignomen (weiblich: 5 %; männlich: 4 %) ergeben sich für Adenokarzinome Anteilswerte bei weiblichen Betroffenen von ca. 75 % (71 % ÷ 95 %) und bei männlichen Betroffenen von ca. 84 % (81 % ÷ 96 %). Insgesamt

liegen die Anteilswerte unter Ausschluss der Fälle ohne nähere Angaben zur Histologie in einer ähnlichen Größenordnung wie die Angabe des pU.

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten in den Stadien II bis IV ohne Fernmetastasen (M0)

Der pU gibt an, dass in das vorliegende Anwendungsgebiet solche Patientinnen und Patienten fallen, deren Erkrankung den Stadien II bis IV (ohne Fernmetastasen) zuzuordnen ist. Dies operationalisiert er dahin gehend, als dass er im Rahmen der Anteilsgewinnung aus der Auswertung des TRM alle bekannten Fälle mit einem Karzinom ab Tumorgröße cT3 (unter Ausschluss solcher mit Fernmetastasen) heranzieht.

Einerseits nimmt der pU im Rahmen seiner Berechnungen implizit an, dass alle Patientinnen und Patienten in den entsprechenden Stadien einen operablen Tumor aufweisen. Im Abgleich mit den Daten aus der vom pU vorgelegten Quelle des TRM [7] lässt sich zu Patientinnen und Patienten mit invasivem Magenkarzinom ohne Fernmetastasen folgende Angabe entnehmen:

- 22,3 % mit der Angabe „ohne jeden Hinweis auf operative Therapie“ und
- 4,1 % mit der Angabe „vermutlich keine operative Therapie“

Insgesamt führt die Annahme des pU, dass sämtliche Patientinnen und Patienten eine operable Erkrankung aufweisen, zu einer tendenziellen Überschätzung.

Andererseits lässt sich den S3-Leitlinien zum Magen- [5] bzw. Ösophaguskarzinom [6] mit Bezug auf die vom pU vorgenommene Operationalisierung (ab Tumorgröße cT3) entnehmen, dass eine perioperative Therapie auch bei Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Magens bzw. GEJ bereits ab einer Tumorgröße cT2 durchgeführt werden kann. Der Ausschluss aller Karzinome mit Tumorgröße cT2 führt insgesamt zu einer potenziellen Unterschätzung, da zumindest für einen Teil der Patientinnen und Patienten grundsätzlich eine perioperative Therapie infrage kommt.

Hinsichtlich der Auswertung des TRM [7] ist ergänzend darauf hinzuweisen, dass sich die dort berichteten Anteilswerte jeweils auf alle Magenkarzinome inkl. GEJ ohne Einschränkung auf die Histologie eines Adenokarzinoms beziehen. Die Übertragung dieser Anteilswerte auf Patientinnen und Patienten mit einem Adenokarzinom ist daher mit Unsicherheit behaftet. Zudem ist hinsichtlich der Auswertung nach cTNM auf den hohen Anteil „fehlende Werte / sonstige“ hinzuweisen (ab 2012 ohne neoadjuvante Fälle 50,8 % und nur neoadjuvante Fälle 32,8 %) [7], sodass für eine Vielzahl an Fällen keine Angabe zum cTNM-Status vorliegt.

Insgesamt ist aufgrund der unterschätzenden als auch überschätzenden Faktoren sowie der unsicheren Übertragbarkeit der vom pU zugrunde gelegte Anteilswert unsicher.

Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten, für die eine perioperative Chemotherapie geeignet ist

Das Vorgehen des pU, den Herleitungsschritt 4 anzusetzen, ist mit Bezug auf Schritt 3 nur bedingt nachvollziehbar. Dies ist wie folgt zu begründen: Im vorherigen Schritt 3 werden bereits solche Patientinnen und Patienten mit relevantem Karzinom ab Tumorgröße cT3 identifiziert, für die gemäß den S3-Leitlinien [5,6] eine perioperative Chemotherapie durchgeführt werden soll. Damit ist grundsätzlich die Patientengruppe abgedeckt, für die eine perioperative Chemotherapie gemäß Stadieneinteilung möglich ist. Der Anteilswert aus der Studie von Heckl et al. [8] wurde allerdings aus einer Patientengruppe gewonnen, bei denen eine Operation / endoskopische Resektion noch möglich war (28 von 271 potenziell kurativ behandelbaren Patientinnen und Patienten). Gemäß den S3-Leitlinien kommt eine endoskopische oder chirurgische Resektion nur für Patientinnen und Patienten mit einem Karzinom der Tumorgröße cT1 oder cT2 infrage (wobei auch solche mit Tumorgröße cT2 eine perioperative Chemotherapie erhalten können, siehe oben) [5,6]. Auch der pU beschreibt in diesem Zusammenhang in Modul 3 A, dass Frühkarzinome endoskopisch reseziert werden. Insgesamt ist die Eingrenzung der Patientinnen und Patienten in Schritt 4 – aufgrund der bereits vorgenommenen Operationalisierung in Schritt 3 – als nicht angemessen anzusehen.

Zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten, für die eine FLOT-Chemotherapie geeignet ist

Der Anteilswert, den der pU zur Eignung einer FLOT-Chemotherapie aus der Studie von Heckl et al. [8] heranzieht, ist unsicher. Die Studie schloss Patientinnen und Patienten unter anderem vor dem Jahr 2016 ein, seit dem das FLOT-Regime gemäß S3-Leitlinie zum Magenkarzinom als Standardtherapie für das perioperative Setting gilt [5]. Demnach ist nicht auszuschließen, dass ein Teil der in der Analyse eingeschlossenen Patientinnen und Patienten Behandlungen entsprechend der damaligen Empfehlungen erhalten hat, aber für die nach den heutigen Empfehlungen eine FLOT-Chemotherapie geeignet gewesen sein könnte. Hinzukommend ist darauf hinzuweisen, dass die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in der Studie von Heckl et al. [8] im Abgleich mit den Inzidenzangaben des ZfKD [11] vergleichsweise jünger waren (z. B. unter 60 Jahren 29,9 % in Heckl et al. [8] vs. 18,8 % in den ZfKD-Daten zur Inzidenz C16.- aus dem Jahr 2022 [11]).

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung je Fragestellung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Analog zu seinem obigen Vorgehen zur Bestimmung der prognostizierten Inzidenz (siehe Schritt 1 in Abschnitt II 1.3.1 und die dazugehörige Bewertung in Abschnitt II 1.3.2) schätzt der pU anhand geschlechtsspezifischer linearer Regressionen eine sinkende Anzahl neu erkrankter Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom (inklusive GEJ) bis zum Jahr 2031. Anschließend wendet er auf diese Inzidenz die von ihm vorgelegten Herleitungsschritte mit den identischen Anteilswerten an. Für das Jahr 2031 schätzt der pU im Vergleich zu dem Jahr 2026 einen Rückgang auf 1711 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	**Bezeichnung der Patientengruppe**	**Anzahl der Patientinnen und Patienten[a]**	**Kommentar**
Durvalumab + FLOT-Chemotherapie (neoadjuvant und adjuvant) gefolgt von Durvalumab-Monotherapie (adjuvant)	Erwachsene mit resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ[b]	1898	Die vom pU angegebene Anzahl in der GKV-Zielpopulation ist unsicher. Die maßgeblichen Gründe hierfür sind: ▪ der vollumfängliche Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit Karzinom der Tumorgröße cT2 und implizite Annahme, dass alle Tumore ab Stadium cT3 (ohne Fernmetastasen) operabel sind (Schritt 3), ▪ das (zusätzliche) Ansetzen eines Anteilswertes zu Patientinnen und Patienten, für die eine perioperative Chemotherapie geeignet ist (Schritt 4) und ▪ die fragliche Übertragbarkeit des Anteilswerts zur Eignung einer FLOT-Chemotherapie auf den heutigen Versorgungskontext (Schritt 5).

a. Angaben des pU
b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zusätzlich zu einer chirurgischen Resektion eine systemische prä- bzw. perioperative Therapie angezeigt ist.

FLOT: Fluorouracil + Leucovorin + Oxaliplatin + Docetaxel; GEJ: gastroösophagealer Übergang; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Der GBA hat für Durvalumab in Kombination mit FLOT-Chemotherapie als neoadjuvante und adjuvante Behandlung gefolgt von einer adjuvanten Durvalumab-Monotherapie die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

Ein Therapieschema bestehend aus

- neoadjuvanter Chemotherapie mit FLOT-Schema gefolgt von chirurgischer Resektion und adjuvanter FLOT-Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit Ursprung im Magen) oder
- neoadjuvanter Chemoradiotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des GEJ) mit
  - 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX [nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des GEJ mit Ursprung im Magen]) oder
  - Cisplatin in Kombination mit 5-FU oder
  - Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des GEJ mit Ursprung im Magen)

  gefolgt von chirurgischer Resektion und
  - beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten ohne pathologische Resterkrankung) oder
  - adjuvanter Behandlung mit Nivolumab (nur für Patientinnen und Patienten mit pathologischer Resterkrankung)

Die als zweckmäßige Vergleichstherapie benannten Therapieschemata FLOT, FOLFOX sowie Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel zur perioperativen Chemotherapie bzw. zur präoperativen Chemoradiotherapie zur Behandlung des Adenokarzinoms des Magens sowie des Adenokarzinoms des GEJ mit Ursprung im Magen stellen im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß Angabe des GBA eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar.

Der pU liefert für die Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausschließlich Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und den Kosten einer neoadjuvanten Chemotherapie mit FLOT-Regime sowie einer adjuvanten FLOT-Chemotherapie. Die entsprechenden Angaben für die weiteren vom GBA benannten Therapieschemata fehlen.

Der pU stellt sowohl für die zu bewertende Therapie als auch für die dargestellte Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Jahrestherapiekosten ausschließlich für das 1. Behandlungsjahr dar. Hierbei berücksichtigt er, dass die Anzahl der Zyklen im 1. Behandlungsjahr von der Zeit zwischen der letzten Gabe in der Neoadjuvanz und dem

Zeitpunkt der Operation sowie der Dauer der postoperativen Regenerationsphase vor dem Beginn der adjuvanten Behandlung abhängt. Zudem berücksichtigt er für die zu bewertende Therapie mit Durvalumab in Kombination mit FLOT-Regime (neoadjuvant und adjuvant) bzw. adjuvanter Durvalumab-Monotherapie, dass die neoadjuvante Therapie vollständig und die adjuvante Therapie teilweise in das 1. Behandlungsjahr fallen.

II 2.1 Behandlungsdauer und Verbrauch

Der pU greift sowohl bei der Behandlungsdauer als auch bei dem Verbrauch für die zu bewertende Therapie und für die zweckmäßige Vergleichstherapie auf die Angaben seiner Zulassungsstudie MATTERHORN zurück. Die entsprechenden Angaben zum Behandlungsmodus der Zulassungsstudie MATTERHORN lassen sich dem Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Durvalumab entnehmen [1]. Mit Bezug auf das FLOT-Regime verweist der pU zusätzlich auf die Angaben aus der Publikation von Al-Batran et al. (2019) [12] zur FLOT4-Studie in der das gleichnamige Regime bei Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem, resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ im Rahmen einer perioperativen Chemotherapie Anwendung fand. Das FLOT4-Regime bzw. die FLOT4-Studie wird zudem in der S3-Leitlinie zum Adenokarzinom des Magens und GEJ (Stand: Oktober 2025) [5] und in der S3-Leitlinie zum Ösophaguskarzinom [6] jeweils unter dem Abschnitt zur perioperativen Chemotherapie genannt. Insgesamt entsprechen die Angaben zum FLOT4-Regime dem Behandlungsmodus der Zulassungsstudie MATTERHORN. Im Folgenden werden die Angaben des pU mit der Fachinformation von Durvalumab [1] und dem entsprechenden Abschnitt 5.1 sowie der Publikation von Al-Batran et al. (2019) [12] abgeglichen.

II 2.1.1 Behandlungsdauer

Zu bewertende Therapie

Neoadjuvante Behandlungsphase

Für Durvalumab in Kombination mit FLOT-Chemotherapie verweist der pU auf die Angaben der Fachinformation von Durvalumab [1] bzw. die dortigen Angaben in Abschnitt 5.1 zu der entsprechenden Zulassungsstudie. Auf Basis dieser Angaben geht der pU für Durvalumab von einer Gabe 1-mal alle 4 Wochen und für das FLOT-Regime von einer Gabe je Wirkstoff 2-mal alle 4 Wochen jeweils für insgesamt 2 Zyklen aus.

Adjuvante Behandlungsphase

Für Durvalumab in Kombination mit FLOT-Chemotherapie und anschließender Durvalumab-Monotherapie in der adjuvanten Behandlungsphase stimmen die Angaben des pU nur teilweise mit der Fachinformation von Durvalumab [1] überein. Gemäß der Fachinformation wird Durvalumab in der adjuvanten Behandlungsphase bis zur Progression oder zum Rezidiv, bis zur inakzeptablen Toxizität oder für maximal 12 Zyklen nach der Operation verabreicht (davon 2 Zyklen in Kombination mit dem FLOT-Chemotherapie und 10 Zyklen als

Monotherapie). Für Durvalumab in Kombination mit FLOT-Chemotherapie weist der pU analog zur neoadjuvanten Behandlungsphase eine Durvalumab-Gabe 1-mal alle 4 Wochen und für das FLOT-Regime eine Gabe je Wirkstoff 2-mal alle 4 Wochen jeweils für insgesamt 2 Zyklen aus. Dies ist nachvollziehbar. Für die anschließende Durvalumab-Monotherapie (weiterhin Gabe 1-mal alle 4 Wochen) geht der pU aufgrund der von ihm angenommenen Übergangsphasen[1] zwischen Neoadjuvanz und Operation sowie zwischen Operation und Adjuvanz allerdings von 5 bis 8 Behandlungszyklen aus. Die Angabe von 5 bis 8 Behandlungszyklen ist auf Basis der Angaben in der Fachinformation nicht nachvollziehbar. Gemäß Dossiervorlage soll bei Therapien, die länger als 1 Jahr dauern und zeitlich begrenzt sind, die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Insgesamt ist bei der Ermittlung der Therapiekosten für die gesamte Behandlung im Rahmen der adjuvanten Durvalumab-Monotherapie eine Anzahl von 10 Zyklen angemessener. Das Vorgehen des pU führt insgesamt zu einer Unterschätzung der Behandlungstage in der adjuvanten Behandlungsphase, da die Kosten der Durvalumab-Monotherapie nicht vollumfänglich berücksichtigt werden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Neoadjuvante Behandlungsphase

Die Angaben des pU zum FLOT-Regime im Rahmen der neoadjuvanten Behandlungsphase lassen sich dem Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Durvalumab (Kontrollarm der Studie) [1] bzw. dem Behandlungsprotokoll FLOT4, welches in der Publikation von Al-Batran et al. (2019) [12] dargestellt wird, entnehmen. Sie entsprechen damit den Angaben, die für die Kombination mit der zu bewertenden Therapie (siehe oben) in der neoadjuvanten Behandlungsphase zugrunde gelegt wurden.

Adjuvante Behandlungsphase

Für das FLOT-Regime legt der pU analog zur Kombination mit der zu bewertenden Therapie in der adjuvanten Behandlungsphase je Wirkstoff eine 2-malige Gabe alle 4 Wochen für insgesamt 2 Zyklen zugrunde (siehe Kontrollarm der Studie in Abschnitt 5.1 in [1]). Diese stimmen ebenfalls mit dem Behandlungsprotokoll FLOT4 aus der Publikation von Al-Batran et al. (2019) [12] überein. Der pU äußert sich beim FLOT-Regime im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zur Dauer zwischen Neoadjuvanz, OP und Adjuvanz. Er nimmt implizit an, dass die Therapie inklusive neoadjuvanter und adjuvanter Phase innerhalb des 1. Behandlungsjahrs abgeschlossen wird.

[1] Annahme auf Basis des Studienprotokolls der Zulassungsstudie MATTERHORN: Durvalumab: 4 bis 8 Wochen (Neoadjuvanz zu OP) und 4 bis 12 Wochen (OP zu Adjuvanz)

II 2.1.2 Verbrauch

Der Verbrauch von 5-FU, Leucovorin, Oxaliplatin und Docetaxel richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF). Die KOF von 1,92 m^2 berechnet der pU mittels der DuBois-Formel unter Verwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 78,3 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 172,7 cm gemäß den Erstergebnissen der Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2025 [13].

Zu bewertende Therapie

Neoadjuvante Behandlungsphase

Die Angaben des pU für Durvalumab in Kombination mit FLOT-Chemotherapie stimmen mit den Angaben der Fachinformation zu Durvalumab [1] bzw. den dortigen Angaben in Abschnitt 5.1 aus der entsprechenden Zulassungsstudie überein. Demnach wird Durvalumab 1-mal alle 4 Wochen in einer Dosierung von 1500 mg pro Behandlungstag verabreicht. Zudem geht der pU von einer Dosierung pro Behandlungstag für 5-FU von 2600 mg/m^2 KOF, für Leucovorin von 200 mg/m^2 KOF, für Oxaliplatin von 85 mg/m^2 KOF und für Docetaxel von 50 mg/m^2 KOF aus.

Adjuvante Behandlungsphase

Auch die Angaben des pU zu Durvalumab in Kombination mit FLOT-Chemotherapie in der adjuvanten Behandlungsphase stimmen mit den Angaben der Fachinformation zu Durvalumab [1] bzw. den dortigen Angaben in Abschnitt 5.1 aus der entsprechenden Zulassungsstudie überein und sind hinsichtlich der Dosierungen je Wirkstoff identisch zur neoadjuvanten Behandlungsphase. Der Verbrauch zur adjuvanten Durvalumab-Monotherapie ist hingegen aufgrund der zu geringen Anzahl an berücksichtigten Behandlungszyklen (siehe Abschnitt zur adjuvanten Behandlungsphase der zu bewertenden Therapie in II 2.1.1) mit Blick auf die Gesamttherapiedauer unterschätzt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Neoadjuvante und adjuvante Behandlungsphase

Für das FLOT-Regime setzt der pU analog zum Verbrauch des Regimes im Rahmen der zu bewertenden Kombinationstherapie die entsprechenden Dosierungen je Wirkstoff für die neoadjuvante und adjuvante Behandlungsphase an. Diese stimmen sowohl mit dem Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Durvalumab (Kontrollarm der Studie) [1] bzw. dem Behandlungsprotokoll aus der Publikation von Al-Batran et al. (2019) [12] überein.

II 2.2 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Durvalumab und dem FLOT-Regime im Rahmen der Kombination mit Durvalumab sowie im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.06.2026 wieder.

II 2.3 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU veranschlagt sowohl für die zu bewertende Therapie als auch für das FLOT-Regime als Kombination mit der zu bewertenden Therapie sowie im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Kosten für die Infusionstherapie. Das Ansetzen dieser Leistungen ist grundsätzlich nachvollziehbar. Für Durvalumab in Kombination mit FLOT-Regime ergeben sich allerdings höhere Kosten, sofern die Gesamttherapiedauer der adjuvanten Durvalumab-Monotherapie (siehe Abschnitt II 2.1.1) berücksichtigt wird.

Für alle Wirkstoffe – mit Ausnahme von Folinsäure und 5-FU – können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden, beispielsweise für die regelmäßige Überwachung verschiedener Laborparameter, die sich aus den Fachinformationen ergeben [1,14,15] und die der pU nicht veranschlagt.

Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind zum Stand 01.06.2025 für die Therapie mit FLOT plausibel [16]. Für Durvalumab in Kombination mit FLOT-Chemotherapie und anschließender Durvalumab-Monotherapie sind die Kosten gemäß Hilfstaxe mit Bezug auf die Gesamttherapiedauer aufgrund der zu geringen Anzahl an berücksichtigten Behandlungszyklen (siehe Abschnitt II 2.1) unterschätzt.

II 2.4 Jahrestherapiekosten für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	**Bezeichnung der Patientengruppe**	**Arzneimittel-kosten in €**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €**	**Jahres-therapie-kosten in €**	**Kommentar**
Zu bewertende Therapie						
Durvalumab + FLOT-Chemotherapie (neoadjuvant und adjuvant), gefolgt von Durvalumab-Monotherapie (adjuvant)	Erwachsene mit resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ	62 018,02–79 715,08[a]	273,26–336,32[a]	4100,00–4400,00[a]	66 391,28–84 451,40[a]	Die vom pU ausgewiesenen Jahrestherapiekosten beziehen sich ausschließlich auf das 1. Behandlungsjahr und sind – bezogen auf die Gesamttherapiedauer – unterschätzt, da der pU die adjuvante Durvalumab-Monotherapie nicht vollumfänglich berücksichtigt.
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ein Therapieschema bestehend aus						
FLOT-Chemotherapie (neoadjuvant + adjuvant)	Erwachsene mit resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ	8926,84[a]	168,16[a]	3200,00[a]	12 295,00[b]	Die Arzneimittelkosten sind für das vom pU veranschlagte Behandlungsschema plausibel. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Die Kosten zur Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
neoadjuvante Chemoradiotherapie mit ▪ FOLFOX oder ▪ Cisplatin + 5-FU oder ▪ Carboplatin +Paclitaxel gefolgt von ▪ beobachtendem Abwarten oder ▪ Nivolumab (adjuvant)	Erwachsene mit resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ	keine Angabe				Der pU liefert in Modul 3 A keine Angaben.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittel-kosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €	Jahres-therapie-kosten in €	Kommentar
a. Angaben des pU. Diese stellen die Gesamtkosten (Summe der Kosten aus neoadjuvanter und adjuvanter Behandlungsphase) dar. b. eigene Berechnung auf Basis von Angaben des pU. 5-FU: Fluorouracil; FLOT: Fluorouracil + Leucovorin + Oxaliplatin + Docetaxel; FOLFOX: 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin; GEJ: gastroösophagealer Übergang; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.5 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass eine quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile derzeit nicht möglich sei. Er führt aus, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten z. B. aufgrund von Kontraindikationen oder Patientenpräferenzen nicht behandelt werden kann. Ferner geht er davon aus, dass der überwiegende Teil der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation ambulant versorgt werden kann.

II 3 Literatur

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

1. AstraZeneca. IMFINZI 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 03.2026 [Zugriff: 29.07.2026]. URL: https://www.fachinfo.de.

2. Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage zu ICD-10 C16 (Magen) – Inzidenz/Prävalenz. Letzte Aktualisierung: 19.11.2025 [online]. 2026 [Zugriff: 19.06.2026]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_form.html.

3. Statistisches Bundesamt. Ergebnisse der 16. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2024) (Stand: 19.06.2026). 2026. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/_inhalt.html#233980.

4. Robert Koch Institut, Deutsches Krebsregister. Krebs in Deutschland für 2021 – 2023. 15. Ausgabe. 2025.

5. Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs. Langversion 3.1, 2025, AWMF-Registernummer: 032-009OL. 2025.

6. Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus. Langversion 4.0, 2023, AWMF-Registernummer: 021-023OL. 2023.

7. Tumorregister München. Auswertung Magenkarzinome. Epidemiologische Daten zum Magenkarzinom. Stand der Datenbank: 21.04.2021 [online]. 2021. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/regio/rC16__G-ICD-10-C16-Magenkarzinom-Regionale-Auswertung.pdf.

8. Heckl SM, Behrens HM, Ebert U et al. Impact of adjuvant therapy on outcomes of cancer of the stomach and gastroesophageal junction in the real-world. Gastric Cancer 2025; 28(5): 982-992. https://doi.org/10.1007/s10120-025-01624-8.

9. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar-Dezember 2025. 2026.

10. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2025 (Quartalszahlen) (Stand 16. Juni 2026) [online]. 2026 [Zugriff: 19.06.2026]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-basis-2022.html#1425712.

11. Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz zu C16 nach Altersgruppen für das Jahr 2022 [online]. 2026 [Zugriff: 21.09.2026]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.

12. Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. Lancet 2019; 393(10184): 1948-1957. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32557-1.

13. Statistisches Bundesamt. Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2025 (Erstergebnisse). Stand: 21. April 2026 [online]. 2026 [Zugriff: 04.06.2026]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708.

14. Bendalis. Oxali-Bendalis 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 03.2025 [Zugriff: 11.08.2026]. URL: https://www.fachinfo.de/.

15. Zentiva Pharma. Docetaxel Zentiva 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 10.2023 [Zugriff: 11.08.2026]. URL: https://www.fachinfo.de/.

16. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2025 [Zugriff: 02.09.2025]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_37.EV.pdf.