

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nivolumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 19.11.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit humanem epidermalem Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus, deren Tumoren Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1, Combined Positive Score [CPS] ≥ 5) exprimieren.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
1	Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-negativen Adenokarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS \geq 5); Erstlinientherapie	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^c
2	Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS \geq 5); Erstlinientherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil \pm Folinsäure oder ▪ Cisplatin in Kombination mit Capecitabin oder ▪ Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil \pm Folinsäure^d oder ▪ Oxaliplatin in Kombination mit Capecitabin oder ▪ 5-Fluorouracil \pm Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel^e (nur für Patientinnen und Patienten in gutem Allgemeinzustand ohne relevante Komorbiditäten)

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht resektablem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlentherapie nicht in Betracht kommt.

c. In Leitlinien werden verschiedene Platin- und Fluoropyrimidin-basierte Kombinationschemotherapien genannt: S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) + Cisplatin oder Capecitabin + Cisplatin [XP], 5-Fluorouracil + Cisplatin, 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure (FLO und FOLFOX), Capecitabin + Oxaliplatin, infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Cisplatin [PLF], Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin [ECX], Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin [EOX], Epirubicin + Cisplatin + infusionales 5-Fluorouracil [ECF], Docetaxel + Cisplatin + infusionales 5-Fluorouracil [DCF], 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Epirubicin, infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel (FLOT-Regime). Jedoch weisen nur die Wirkstoffe 5-Fluorouracil sowie Cisplatin eine Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet auf. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe erachtet der G-BA die oben genannten Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren.

d. Die Kombination infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FLO und FOLFOX) ist nach Angaben des G-BA von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.

e. Die Kombination infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel (FLOT) ist nach Angaben des G-BA von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.

CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die folgenden Bezeichnungen für die Patientenpopulationen der beiden Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: Adenokarzinome des Ösophagus
- Fragestellung 2: Adenokarzinome des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs

Der pU folgt zunächst der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für beide Fragestellungen. Für Fragestellung 1 erachtet er jedoch zusätzlich Pembrolizumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie als relevante Therapieoption im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, was erst nach Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zugelassen worden sei. Der pU gibt an, aus den genannten Therapieoptionen für beide Fragestellungen FOLFOX (5-Fluorouracil [5-FU] + Folinsäure + Oxaliplatin) sowie XELOX (Capecitabin + Oxaliplatin) auszuwählen.

Die vorliegende Bewertung wird entsprechend der Festlegung des G-BA für die beiden Fragestellungen 1 und 2 gegenüber der jeweils vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Der zufolge ist Pembrolizumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Da der pU bei seiner Studienrecherche und -selektion für beide Fragestellungen jeweils alle Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt, sowie Pembrolizumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie bei der Studienselktion unberücksichtigt lässt, und die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine zusätzliche relevante Studie ergeben hat, hat die Auswahl des pU keine Konsequenz für die Bewertung.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Studienpool

Für die Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie wird die Studie CheckMate 649 eingeschlossen, in der die Kombination aus Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) mit Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) verglichen wird. Die Studie CheckMate 649 ist aufgrund ihres Designs und der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten grundsätzlich dazu geeignet, anhand von Teilpopulationen Aussagen zum Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie für die Fragestellungen 1 und 2 abzuleiten. Allerdings sind die im Dossier vom pU vorgelegten Ergebnisse der Studie inhaltlich unvollständig. Eine adäquate Bewertung der Studiendaten ist daher nicht möglich, sodass die Ergebnisse der entsprechenden Teilpopulation der Studie CheckMate649 für Fragestellung 1 nicht und für Fragestellung 2 in der vorliegenden Situation nur aufgrund des großen Effekts beim Gesamtüberleben für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Fragestellungen 1 und 2

Studiencharakteristika

Die Studie CheckMate 649 ist eine noch laufende, offene RCT in der Nivolumab in Kombination mit 2 verschiedenen fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie-Regimen, FOLFOX (5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin) oder XELOX (Capecitabin + Oxaliplatin), mit FOLFOX oder XELOX verglichen wird. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablen, (lokal) fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des distalen Ösophagus, ohne bekannten positiven HER2-Status ihres Tumors, die noch keine systemische Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben. Die Patientinnen und Patienten mussten zum Studieneintritt in einem guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1, sein.

In die beiden relevanten Studienarme Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) und Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) wurden 1581 Patientinnen und Patienten eingeschlossen.

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

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

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

Primäre Endpunkte der Studie waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben (PFS). Sekundäre Endpunkte waren Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Relevante Teilpopulationen

Für die Fragestellung 1 ist die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinomen des Ösophagus und PD-L1 exprimierenden Tumoren mit CPS ≥ 5 der Studie CheckMate 649 relevant. Von dieser Teilpopulation sind 56 Patientinnen und Patienten im Interventions- und 62 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm umfasst. Für die

Fragestellung 2 ist die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 exprimierenden Tumoren mit $CPS \geq 5$ der Studie CheckMate 649 relevant. Von dieser Teilpopulation sind 417 Patientinnen und Patienten im Interventions- und 420 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm umfasst.

Von der Zulassung sind allerdings nur solche Patientinnen und Patienten umfasst, deren Tumoren HER2-negativ sind. Von der Teilnahme an der Studie CheckMate 649 waren zwar Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, bei denen ein positiver HER2-Status ihres Tumors bekannt war, der Anteil von Patientinnen und Patienten, bei denen der HER2-Status ihres Tumors bei Aufnahme in die Studie unbekannt bzw. nicht berichtet war, lag jedoch für die Teilpopulation mit Adenokarzinomen des Ösophagus bei 27 % und für die Teilpopulation mit Adenokarzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei 45 %. Für beide Patientenpopulationen wird auf Basis von vorhandenen Literaturangaben angenommen, dass insgesamt jeweils > 80 % einen negativen HER2-Status aufweisen. Daher können die Auswertungen zu den oben angeführten Teilpopulationen herangezogen werden. Die Unsicherheit hinsichtlich des Anteils von Patientinnen und Patienten mit HER2-negativen Tumoren wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit der Studienergebnisse berücksichtigt.

Datenschnitte

Bei der Studie CheckMate 649 handelt es sich um eine noch laufende Studie. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung waren 3 Datenschnitte verfügbar. Dabei waren der 1. Datenschnitt vom 27.05.2020 mit Database Lock (DBL) am 10.07.2020 und der 1 Jahr spätere 3. Datenschnitt vom 27.05.2021 mit DBL am 08.07.2021 a priori geplant. Ein weiterer Datenschnitt wurde zwischen den beiden geplanten Datenschnitten von der European Medicines Agency (EMA) angefordert (04.01.2021 mit DBL am 16.02.2021).

Verwertbarkeit der Studienergebnisse für die Nutzenbewertung

Die vom pU im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie CheckMate 649 sind inhaltlich unvollständig. Eine adäquate Bewertung der Studiendaten ist daher nicht möglich, sodass die Ergebnisse der Studie für Fragestellung 1 insgesamt nicht und für Fragestellung 2 in der vorliegenden Situation nur aufgrund des großen Effekts beim Gesamtüberleben für die Nutzenbewertung verwertbar sind. Dies ist hauptsächlich darin begründet, dass keine vollständigen Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Morbidität und Nebenwirkungen vorliegen. Dies wird nachfolgend ausgeführt.

Keine vollständigen Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Morbidität und Nebenwirkungen

Die finale Auswertung für das Gesamtüberleben erfolgte planmäßig mit dem 3. Datenschnitt, 24 Monate nach Randomisierung der letzten Patientin oder des letzten Patienten. Die Auswertung zum Gesamtüberleben legt der pU für diesen (aktuellen) Datenschnitt vor, jedoch nicht die Auswertungen zu den übrigen Endpunkten der Kategorien Morbidität,

gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Für diese Endpunkte legt der pU ausschließlich Auswertungen zum 1 Jahr früheren 1. Datenschnitt vor.

Grundsätzlich sind gemäß Dossievorlage für alle der für die Nutzenbewertung relevanten Datenschnitte vollständige Auswertungen für alle erhobenen patientenrelevanten Endpunkte durchzuführen und vorzulegen. Aus den vorliegenden Angaben geht hervor, dass zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts in der für Fragestellung 1 relevanten Teilpopulation im Interventionsarm noch bis zu 30 % und im Vergleichsarm noch bis zu 21 % der Patientinnen und Patienten unter Beobachtung waren. In der für Fragestellung 2 relevanten Teilpopulation waren zu diesem Zeitpunkt im Interventionsarm noch bis zu 31 % und im Vergleichsarm noch bis zu 17 % der Patientinnen und Patienten unter Beobachtung. Daher können für die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen zum 3. Datenschnitt für beide Fragestellungen noch Daten in relevantem Umfang hinzukommen.

Abschließende Einschätzung und Konsequenzen für beide Fragestellungen

Die vorgelegten Daten sind vor allem aufgrund der fehlenden Ergebnisse zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen zum aktuellen, 3. Datenschnitt inhaltlich unvollständig. Dieser Aspekt wirkt sich unterschiedlich auf die Bewertung zum Zusatznutzen für die beiden Fragestellungen aus:

Fragestellung 1

Aufgrund der unvollständigen Daten ist für die Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinomen des Ösophagus eine adäquate Abwägung des Nutzens und Schadens und damit eine Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich. Auf eine Darstellung der vom pU vorgelegten und verwertbaren Studienergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben wird ebenfalls verzichtet.

Fragestellung 2

Aufgrund der unvollständigen Daten sind für die Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs die vorgelegten Daten in der vorliegenden Situation nur aufgrund des großen Effekts beim Gesamtüberleben für die Nutzenbewertung verwertbar. Die inhaltliche Unvollständigkeit wird bei der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt.

Ergebnisse zu Fragestellung 1: Adenokarzinome des Ösophagus

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Ösophagus,

deren Tumoren PD-L1 (CPS \geq 5) exprimieren, liegen keine verwertbaren Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Ergebnisse zu Fragestellung 2: Adenokarzinome des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs

Für die vorliegende Nutzenbewertung ist der aktuelle, 3. Datenschnitt relevant. Zu diesem Datenschnitt legt der pU ausschließlich für den Endpunkt Gesamtüberleben Ergebnisse vor. Zu den übrigen Endpunkten legt der pU lediglich Ergebnisse zum 1. Datenschnitt vor. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Die vom pU vorgelegten Auswertungen zum 1. Datenschnitt sind für die vorliegende Bewertung nicht verwertbar. In der vorliegenden Situation kann dennoch für die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 aufgrund eines großen Effekts beim Endpunkt Gesamtüberleben ein Zusatznutzen abgeleitet werden.

So zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) gegenüber Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX); hieraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Zusatznutzen von erheblichem Ausmaß.

Es wird nicht davon ausgegangen, dass die Daten zum aktuellen Datenschnitt zu den übrigen Endpunkten unter Berücksichtigung der Ergebnisse zum 1. Datenschnitt den positiven Effekt beim Endpunkt Gesamtüberleben vollständig infrage stellen.

Aufgrund dessen kann in dieser Situation ein Zusatznutzen abgeleitet werden, das Ausmaß des Zusatznutzens ist jedoch nicht abschätzbar und daher nicht quantifizierbar.

Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse ist aufgrund der beschriebenen Unsicherheit hinsichtlich des Anteils von Patientinnen und Patienten mit HER2-negativen Tumoren reduziert, sodass maximal ein Anhaltspunkt abgeleitet werden kann.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung 1: Adenokarzinome des Ösophagus:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Ösophagus,

deren Tumoren PD-L1 (CPS ≥ 5) exprimieren, liegen keine verwertbaren Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2: Adenokarzinome des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, deren Tumoren PD-L1 (CPS ≥ 5) exprimieren, liegen keine vollständigen Daten vor. Aufgrund des großen Effekts beim Gesamtüberleben kann in der vorliegenden Situation dennoch ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie.

Tabelle 3: Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-negativen Adenokarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS \geq 5); Erstlinientherapie	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^c	Zusatznutzen nicht belegt ^d
2	Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS \geq 5); Erstlinientherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin in Kombination mit 5-Fluoruracil \pm Folinsäure oder ▪ Cisplatin in Kombination mit Capecitabin oder ▪ Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluoruracil \pm Folinsäure^e oder ▪ Oxaliplatin in Kombination mit Capecitabin oder ▪ 5-Fluorouracil \pm Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel^f (nur für Patientinnen und Patienten in gutem Allgemeinzustand ohne relevante Komorbiditäten) 	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ^g

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht resektablem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt.

c. In Leitlinien werden verschiedene Platin- und Fluoropyrimidin-basierte Kombinationschemotherapien genannt: S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) + Cisplatin oder Capecitabin + Cisplatin [XP], 5-Fluorouracil + Cisplatin, 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure (FLO und FOLFOX), Capecitabin + Oxaliplatin, infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Cisplatin [PLF], Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin [ECX], Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin [EOX], Epirubicin + Cisplatin + infusionales 5-Fluorouracil [ECF], Docetaxel + Cisplatin + infusionales 5-Fluorouracil [DCF], 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Epirubicin, infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel (FLOT-Regime). Jedoch weisen nur die Wirkstoffe 5-Fluorouracil sowie Cisplatin eine Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet auf. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe erachtet der G-BA die oben genannten Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren.

d. für diejenigen Patientinnen und Patienten, für die FOLFOX (5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin) bzw. XELOX (Capecitabin + Oxaliplatin) die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt

e. Die Kombination infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FLO und FOLFOX) ist nach Angaben des G-BA von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.

f. Die Kombination infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel (FLOT) ist nach Angaben des G-BA von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.

g. In die Studie CheckMate 649 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS \geq 2 übertragen werden können.

CPS: Combined Positive Score; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.