



IQWiG-Berichte – Nr. 1303

**Nivolumab  
(Adenokarzinome des Magens,  
des gastroösophagealen  
Übergangs oder des  
Ösophagus) –**

**Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A21-146  
Version: 1.0  
Stand: 25.02.2022

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Nivolumab (Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

19.11.2021

## **Interne Auftragsnummer**

A21-146

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung**

- Jochem Potenberg

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**

- Teresa Labahn
- Nadia Abu Rajab
- Charlotte Guddat
- Deborah Ingénhag-Reister
- Michaela Florina Kerekes
- Christopher Kunigkeit
- Annika Orland
- Volker Vervölgyi

**Schlagwörter**

Nivolumab, Adenokarzinom, Nutzenbewertung, NCT02872116

**Keywords**

Nivolumab, Adenocarcinoma, Benefit Assessment, NCT02872116

# Inhaltsverzeichnis

|  | Seite       |
|--|-------------|
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....   | <b>v</b>    |
| <b>Abbildungsverzeichnis</b> .....   | <b>vii</b>  |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....   | <b>viii</b> |
| <b>1 Hintergrund</b> .....   | <b>1</b>    |
| <b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....  | <b>1</b>    |
| <b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....  | <b>1</b>    |
| <b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....  | <b>2</b>    |
| <b>2 Nutzenbewertung</b> .....   | <b>3</b>    |
| <b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....   | <b>3</b>    |
| <b>2.2 Fragestellung</b> .....   | <b>13</b>   |
| <b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....   | <b>15</b>   |
| 2.3.1 Eingeschlossene Studien .....  | 16          |
| <b>2.4 Fragestellung 1: Adenokarzinome des Ösophagus</b> .....   | <b>17</b>   |
| 2.4.1 Studiencharakteristika .....   | 17          |
| 2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....  | 32          |
| 2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....   | 32          |
| 2.4.2.2 Verwertbarkeit der Studienergebnisse für die Nutzenbewertung .....   | 33          |
| 2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....  | 37          |
| <b>2.5 Fragestellung 2: Adenokarzinome des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs</b> .....  | <b>38</b>   |
| 2.5.1 Studiencharakteristika .....   | 38          |
| 2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....  | 47          |
| 2.5.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....   | 47          |
| 2.5.2.2 Ableitung eines Zusatznutzens nur aufgrund des großen Effekts beim Gesamtüberleben möglich .....                                   | 47          |
| 2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....  | 49          |
| <b>2.6 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung</b> .....   | <b>49</b>   |
| <b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....   | <b>52</b>   |
| <b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 Q, Abschnitt 3.2)</b> ..... | <b>52</b>   |
| 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....  | 52          |
| 3.1.2 Therapeutischer Bedarf .....   | 52          |
| 3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....   | 52          |

|                 |   |           |
|-----------------|---|-----------|
| 3.1.4           | Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....   | 61        |
| <b>3.2</b>      | <b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 Q, Abschnitt 3.3).....</b>   | <b>61</b> |
| 3.2.1           | Behandlungsdauer .....  | 63        |
| 3.2.2           | Verbrauch .....   | 64        |
| 3.2.3           | Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....   | 65        |
| 3.2.4           | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....  | 66        |
| 3.2.5           | Jahrestherapiekosten.....   | 66        |
| 3.2.6           | Versorgungsanteile .....  | 67        |
| <b>4</b>        | <b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>  | <b>69</b> |
| <b>4.1</b>      | <b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>   | <b>69</b> |
| <b>4.2</b>      | <b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>              | <b>69</b> |
| <b>4.3</b>      | <b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>                  | <b>71</b> |
| <b>4.4</b>      | <b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>  | <b>72</b> |
| <b>4.5</b>      | <b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>  | <b>77</b> |
| <b>5</b>        | <b>Literatur .....</b>  | <b>78</b> |
| <b>Anhang A</b> | <b>Suchstrategien.....</b>  | <b>83</b> |
| <b>Anhang B</b> | <b>Fragestellung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben .....</b>  | <b>84</b> |
| <b>Anhang C</b> | <b>Fragestellung 2: Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen .....</b> | <b>85</b> |
| <b>Anhang D</b> | <b>Fragestellung 2: Ergänzende Darstellung von Kaplan-Meier-Kurven für Endpunkte der Endpunktkategorie Nebenwirkungen.....</b>  | <b>87</b> |
| <b>Anhang E</b> | <b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....</b>   | <b>90</b> |

**Tabellenverzeichnis**

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....   | 2            |
| Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie .....  | 4            |
| Tabelle 3: Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....  | 11           |
| Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie .....  | 14           |
| Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX).....  | 16           |
| Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) .....   | 18           |
| Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) .....  | 20           |
| Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) .....  | 26           |
| Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), Adenokarzinome des Ösophagus.....                                  | 27           |
| Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), Adenokarzinome des Ösophagus.....  | 30           |
| Tabelle 11: Angaben zu Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), Adenokarzinome des Ösophagus.....   | 31           |
| Tabelle 12: Vom pU vorgelegte Auswertungen zur Studie CheckMate 649 je Datenschnitt und Endpunktkategorie .....   | 33           |
| Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), Adenokarzinome des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs . | 39           |
| Tabelle 14: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), Adenokarzinome des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs.....           | 42           |
| Tabelle 15: Angaben zu Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), Adenokarzinome des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs.....            | 44           |

|   |    |
|---|----|
| Tabelle 16: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), Adenokarzinome des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs .....      | 46 |
| Tabelle 17: Ergebnisse (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), Adenokarzinome des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs .   | 48 |
| Tabelle 18: Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....   | 50 |
| Tabelle 19: Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....   | 70 |
| Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....   | 71 |
| Tabelle 21: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....  | 72 |
| Tabelle 22: Ergebnisse (Morbidität, Nebenwirkungen, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), Adenokarzinome des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs ..... | 85 |

**Abbildungsverzeichnis**

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....  | 53           |
| Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, 3. Datenschnitt (Studie CheckMate 649), Adenokarzinome des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs.....    | 84           |
| Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs, 1. Datenschnitt (Studie CheckMate 649), Adenokarzinome des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs.....               | 87           |
| Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs, 1. Datenschnitt (Studie CheckMate 649), Adenokarzinome des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs.....        | 88           |
| Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs, 1. Datenschnitt (Studie CheckMate 649), Adenokarzinome des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs ..... | 89           |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| 5-FU             | 5-Fluorouracil  |
| ADT              | Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren  |
| CPS              | Combined Positive Score   |
| CTCAE            | Common Terminology Criteria for Adverse Events  |
| DBL              | Database Lock (Datenbankschluss)  |
| EAC              | Esophageal Adenocarcinoma (Adenokarzinome des Ösophagus)  |
| ECOG-PS          | Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status   |
| EMA              | European Medicines Agency   |
| FACT-G           | Functional Assessment of Cancer Therapy-General   |
| FACT-Ga          | Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric   |
| FISH             | Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung  |
| FOLFOX           | 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin   |
| GaCS             | Gastric Cancer Subscale   |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss   |
| GKV              | gesetzliche Krankenversicherung   |
| HER2             | Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)                    |
| ICD-10           | Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision |
| IHC              | Immunhistochemie  |
| IQWiG            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  |
| ISH              | In-situ-Hybridisierung  |
| KOF              | Körperoberfläche  |
| MedDRA           | Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung                                |
| NCCN             | National Comprehensive Cancer Network   |
| NGS              | Next Generation Sequencing  |
| PD-1             | Programmed Cell Death Protein-1   |
| PD-L1            | Programmed Cell Death-Ligand 1  |
| PFS              | progressionsfreies Überleben  |
| PT               | Preferred Term (bevorzugter Begriff)  |
| pU               | pharmazeutischer Unternehmer  |
| RCT              | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)  |
| RKI              | Robert Koch-Institut  |
| SGB              | Sozialgesetzbuch  |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                   |
|------------------|--|
| SOC              | Systemorganklasse                                  |
| SUE              | schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis             |
| TNM              | Primärtumor, Lymphknotenstatus, Fernmetastasierung |
| TPS              | Tumor Proportion Score                             |
| UE               | unerwünschtes Ereignis                             |
| UICC             | Union for International Cancer Control             |
| VAS              | visuelle Analogskala                               |
| XELOX            | Capecitabin + Oxaliplatin                          |
| ZfKD             | Zentrum für Krebsregisterdaten                     |

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

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

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

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.

### **1.2 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 G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

| <b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>  |   |
|---|---|
| Abschnitt 2.1   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>  |
| Abschnitte 2.2 bis 2.5  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>   |
| <b>Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>    |   |
| Abschnitte 3.1 und 3.2  | Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 Q, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3 Q, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul> |
| <b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>                               |   |
| Abschnitte 4.1 bis 4.5  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>  |
| AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer |   |

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). 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 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]  $\geq 5$ ) 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 <sup>a, b</sup>  |
|---------------|---|---|
| 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 <sup>c</sup>   |
| 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"> <li>▪ Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil <math>\pm</math> Folinsäure</li> <li>oder</li> <li>▪ Cisplatin in Kombination mit Capecitabin</li> <li>oder</li> <li>▪ Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil <math>\pm</math> Folinsäure<sup>d</sup></li> <li>oder</li> <li>▪ Oxaliplatin in Kombination mit Capecitabin</li> <li>oder</li> <li>▪ 5-Fluorouracil <math>\pm</math> Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel<sup>e</sup> (nur für Patientinnen und Patienten in gutem Allgemeinzustand ohne relevante Komorbiditäten)</li> </ul> |

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. 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 vertrag. 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  $\geq 5$  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  $\geq$  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.

***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  $\geq$  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 <sup>a, b</sup>  | 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 <sup>c</sup>   | Zusatznutzen nicht belegt <sup>d</sup>                                   |
| 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"> <li>▪ Cisplatin in Kombination mit 5-Fluoruracil <math>\pm</math> Folinsäure</li> <li>oder</li> <li>▪ Cisplatin in Kombination mit Capecitabin</li> <li>oder</li> <li>▪ Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluoruracil <math>\pm</math> Folinsäure<sup>e</sup></li> <li>oder</li> <li>▪ Oxaliplatin in Kombination mit Capecitabin</li> <li>oder</li> <li>▪ 5-Fluorouracil <math>\pm</math> Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel<sup>f</sup> (nur für Patientinnen und Patienten in gutem Allgemeinzustand ohne relevante Komorbiditäten)</li> </ul> | Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen <sup>g</sup> |

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.

## 2.2 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]  $\geq 5$ ) exprimieren.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie

| Fragestellung | Indikation  | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup>  |
|---------------|---|---|
| 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 <sup>c</sup>   |
| 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"> <li>▪ Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil <math>\pm</math> Folinsäure</li> <li>oder</li> <li>▪ Cisplatin in Kombination mit Capecitabin</li> <li>oder</li> <li>▪ Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil <math>\pm</math> Folinsäure<sup>d</sup></li> <li>oder</li> <li>▪ Oxaliplatin in Kombination mit Capecitabin</li> <li>oder</li> <li>▪ 5-Fluorouracil <math>\pm</math> Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel<sup>e</sup> (nur für Patientinnen und Patienten in gutem Allgemeinzustand ohne relevante Komorbiditäten)</li> </ul> |

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. 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 bezeichnet in seinem Dossier die Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus mit dem Begriff „EAC-Teilpopulation“, die Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und die mit Adenokarzinom des Magens fasst der pU unter dem Begriff „Magenkarzinom-Teilpopulation“ zusammen.

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.

### **2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Nivolumab (Stand zum 01.10.2021)
- bibliografische Recherche zu Nivolumab (letzte Suche am 28.09.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Nivolumab (letzte Suche am 01.10.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Nivolumab (letzte Suche am 01.10.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Nivolumab (letzte Suche am 03.12.2021), Suchstrategien siehe Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

### 2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX)

| Studie   | Studienkategorie  |   |                            | Verfügbare Quellen                 |  |   |
|--|---|---|----------------------------|------------------------------------|--|---|
|  | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein) | Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein) | Studie Dritter (ja / nein) | Studienbericht (ja / nein [Zitat]) | Register-einträge <sup>b</sup> (ja / nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen <sup>c</sup> (ja / nein [Zitat]) |
| Studie CA209-649 (CheckMate 649 <sup>d</sup> ) | ja  | ja  | nein                       | ja [3,4]                           | ja [5,6]   | ja [7,8]  |

a. Studie, für die der pU Sponsor war.  
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.  
c. sonstige Quellen: EPAR  
d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.  
EPAR: European public assessment report; FOLFOX: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin;  
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; XELOX: Capecitabin + Oxaliplatin

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. Dies stimmt mit dem Studienpool des pU überein.

In der Studie CheckMate 649 erfolgte die Umsetzung der Kombination von Nivolumab mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie nur in Form der Kombination mit FOLFOX oder XELOX. Für die Kombination von Nivolumab mit anderen zugelassenen Wirkstoffen im Rahmen einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie liegen daher keine Daten vor.

In die Studie CheckMate 649 sollten sowohl Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinomen des distalen Ösophagus, als auch des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs eingeschlossen werden.

Der pU nimmt anhand dieser Studie eine Bewertung des Zusatznutzens für die Gesamtheit der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinomen des Ösophagus, des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1 exprimierenden Tumoren ( $CPS \geq 5$ ) vor, ohne dabei zwischen den einzelnen Fragestellungen zu unterscheiden. Ergebnisse getrennt zu den einzelnen Fragestellungen legt der pU ergänzend vor.

Die vom pU angeführten Argumente sind nicht geeignet, eine gemeinsame Betrachtung der beiden Patientenpopulationen adäquat zu begründen (siehe Abschnitt 2.4.1, „Relevante Teilpopulationen“). Für die vorliegende Bewertung werden abweichend vom Vorgehen des pU die entsprechenden Teilpopulationen gemäß den Fragestellungen des G-BA betrachtet.

Für Fragestellung 1 ist die Studie ausschließlich dazu geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie für die Patientengruppe zu treffen, für welche FOLFOX oder XELOX eine geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt.

Die Studie CheckMate 649 wird für die vorliegenden Fragestellungen grundsätzlich als relevant eingestuft. Sie wird daher in die Nutzenbewertung eingeschlossen und nachfolgend charakterisiert. 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 (siehe Abschnitte 2.4.2 und 2.5.2).

## **2.4 Fragestellung 1: Adenokarzinome des Ösophagus**

### **2.4.1 Studiencharakteristika**

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) (mehrsseitige Tabelle)

| Studie           | Studien-<br>design         | Population  | Interventionen (Zahl der<br>randomisierten Patientinnen und<br>Patienten)   | Studiendauer  | Ort und Zeitraum der<br>Durchführung   | Primärer<br>Endpunkt;<br>sekundäre<br>Endpunkte <sup>a</sup>  |
|------------------|----------------------------|---|---|---|--|---|
| CheckMate<br>649 | RCT,<br>offen,<br>parallel | erwachsene<br>Patientinnen und<br>Patienten mit<br>inoperablen, (lokal)<br>fortgeschrittenen oder<br>metastasierten<br>Adenokarzinomen des<br>Magens, des<br>gastroösophagealen<br>Übergangs oder des<br>distalen Ösophagus<br>ohne bekannten<br>positiven HER2-Status,<br>die noch keine<br>systemische Therapie<br>für die fortgeschrittene<br>Erkrankung erhalten<br>haben | Nivolumab + Chemotherapie<br>(FOLFOX oder XELOX) <sup>b</sup><br>(N = 789)<br>Chemotherapie (FOLFOX oder<br>XELOX) (N = 792)<br>Nivolumab + Ipilimumab <sup>c</sup><br>(N = k. A.)<br><br>davon relevante Teilpopulationen:<br><b>Fragestellung 1<sup>d</sup>:</b><br>Nivolumab + Chemotherapie<br>(FOLFOX oder XELOX) (n = 56)<br>Chemotherapie (FOLFOX oder<br>XELOX) (n = 62)<br><b>Fragestellung 2<sup>e</sup>:</b><br>Nivolumab + Chemotherapie<br>(FOLFOX oder XELOX) (n = 417)<br>Chemotherapie (FOLFOX oder<br>XELOX) (n = 420) | Screening: bis zu 28<br>Tage<br><br>Behandlung:<br>bis<br>Krankheitsprogression <sup>f</sup> ,<br>nicht akzeptabler<br>Toxizität,<br>Therapieabbruch oder<br>einer maximalen<br>Behandlungsdauer von<br>24 Monaten <sup>g</sup><br><br>Beobachtung <sup>h</sup> :<br>endpunktspezifisch,<br>maximal bis zum Tod,<br>Abbruch der<br>Studienteilnahme oder<br>Ende der Studie | Argentinien, Australien,<br>Brasilien, Chile, China,<br>Deutschland, Frankreich,<br>Griechenland, Hong Kong,<br>Israel, Italien, Japan, Kanada,<br>Kolumbien, Mexico, Peru,<br>Polen, Portugal, Rumänien,<br>Russland, Singapur, Spanien,<br>Südkorea, Taiwan,<br>Tschechien, Türkei, Ungarn,<br>USA, Vereinigtes Königreich<br>(UK)<br><br>10/2016–laufend<br><br>Datenschnitte:<br>1. Datenschnitt: 27.05.2020<br>(finale PFS-Analyse) mit<br>DBL: 10.07.2020<br>2. Datenschnitt: 04.01.2021<br>(EMA- Anforderung) mit<br>DBL: 16.02.2021<br>3. Datenschnitt: 27.05.2021<br>(finale OS-Analyse) mit DBL:<br>08.07.2021 | primär:<br>Gesamtüberleben,<br>Progressionsfreies<br>Überleben<br>sekundär:<br>Morbidity,<br>gesundheitsbezogen<br>e Lebensqualität,<br>UEs |

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) (mehreseitige Tabelle)

| Studie   | Studien-<br>design | Population | Interventionen (Zahl der<br>randomisierten Patientinnen und<br>Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der<br>Durchführung | Primärer<br>Endpunkt;<br>sekundäre<br>Endpunkte <sup>a</sup> |
|--|--------------------|------------|---|--------------|--------------------------------------|--|
| <p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. mit Amendment 08 (07.12.2016) Erweiterung um diesen Behandlungsarm; ab Amendment 20 (11.06.2018) Randomisierung 1:1 in diesen Arm oder den Chemotherapiearm (FOLFOX oder XELOX)</p> <p>c. Ab dem 05.06.2018 wurden für diesen Arm keine Patientinnen und Patienten mehr eingeschlossen. Zur Anzahl der Randomisierten in diesem Arm sind keine Angaben zu finden. Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>d. Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinomen des Ösophagus mit PD-L1-Expression CPS ≥ 5</p> <p>e. Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-Expression CPS ≥ 5</p> <p>f. Nivolumab konnte nach Krankheitsprogression (bewertet durch die Prüferin oder den Prüfer gemäß RECIST Version 1.1) bis zum Verlust des klinischen Nutzens weitergegeben werden, sofern die Patientin oder der Patient die Behandlung vertrag.</p> <p>g. bezieht sich auf Nivolumab</p> <p>h. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>CPS: Combined Positive Score; DBL: Database Lock (Datenbankschluss); EMA: European Medicines Agency; FOLFOX: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin; k. A.: keine Angabe; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; OS: Gesamtüberleben; PD-L1: Programmed Death Ligand-1; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; UE: unerwünschtes Ereignis; XELOX: Capecitabin + Oxaliplatin</p> |                    |            |   |              |                                      |  |

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX)

| Studie  | Intervention  | Vergleich  |
|---|---|--|
| CheckMate 649   | <p><b>Nivolumab + FOLFOX</b></p> <p>Nivolumab 240 mg i. v.<br/>+ Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> KOF<br/>+ Folinsäure 400 mg/m<sup>2</sup> KOF<br/>+ 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v., jeweils an Tag 1;<br/>+ kontinuierliche 5-FU-Infusion 1200 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. täglich an den Tagen 1 und 2, alle 2 Wochen<br/>oder</p> <p><b>Nivolumab + XELOX</b></p> <p>Nivolumab 360 mg i. v. an Tag 1<br/>+ Oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. an Tag 1<br/>+ Capecitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> KOF oral 2-mal täglich an den Tagen 1–14, alle 3 Wochen</p> | <p><b>FOLFOX</b></p> <p>Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> KOF<br/>+ Folinsäure 400 mg/m<sup>2</sup> KOF<br/>+ 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v., jeweils an Tag 1;<br/>+ kontinuierliche 5-FU-Infusion 1200 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. täglich an den Tagen 1 und 2, alle 2 Wochen<br/>oder</p> <p><b>XELOX</b></p> <p>Oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. an Tag 1<br/>+ Capecitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> KOF oral 2-mal täglich an den Tagen 1–14, alle 3 Wochen</p> |
| <p>▪ <b>Dosisanpassungen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nivolumab: keine Dosisänderung erlaubt (gemäß Fachinformation); Unterbrechung bei Nebenwirkungen erlaubt</li> <li>▪ Chemotherapie: Dosisanpassungen gemäß Fachinformationen oder lokalem Standard erlaubt</li> <li>▪ bei Abbruch einer der Therapiekomponenten konnte(n) die weitere(n) auch als Einzelwirkstoff weitergegeben werden; bei Abbruch der Chemotherapie-Komponenten im Interventionsarm kann Nivolumab mit 240 mg Q2W bzw. 360 mg Q3W oder 480 mg Q4W weitergegeben werden (die 480 mg-Dosierung nur, falls die erste Dosisgabe in der Studie vor mindestens 6 Monaten war)</li> <li>▪ Ein Wechsel zwischen XELOX und FOLFOX innerhalb der Studienarme war nicht erlaubt.</li> </ul> <p><b>Erlaubte Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie, Radiotherapie sowie eine definitive Radiochemotherapie für die lokal fortgeschrittene Erkrankung <math>\geq 6</math> Monate vor Studieneinschluss</li> <li>▪ palliative Radiotherapie <math>\geq 2</math> Wochen vor Randomisierung</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zielgerichtete T-Zell-Therapie</li> <li>▪ systemische Gabe von Kortikosteroiden (<math>&gt; 10</math> mg/Tag) oder andere immunsuppressive Substanzen <math>\leq 14</math> Tage vor Randomisierung</li> </ul> <p><b>Erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <p>Kortikosteroide: lokal angewendet, (außer bei aktiven Autoimmunerkrankungen), als Steroidersatztherapie (<math>&gt; 10</math> mg/Tag), prophylaktisch oder als Behandlung bei Allergien (für <math>&lt; 3</math> Wochen)</p> <p><b>Nicht erlaubte Begleitbehandlung<sup>a</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ jegliche anti-neoplastische Therapien (z. B. chirurgische Eingriffe, Chemotherapie, Hormontherapie, nicht palliative Radiotherapie oder weitere Arzneimittel)</li> <li>▪ pflanzliche Arzneimittel, ausgenommen Marihuana und Derivate, falls legale Nutzung zur Krebsbehandlung möglich</li> </ul> |   |  |
| <p>a. ausgenommen ist die Behandlung von unerwünschten Nebenwirkungen</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; FOLFOX: 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin; i v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; Q2W: alle 2 Wochen; Q3W: alle 3 Wochen; Q4W: alle 4 Wochen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; XELOX: Capecitabin + Oxaliplatin</p>  |   |  |

Die Studie CheckMate 649 ist eine noch laufende, offene RCT in der Nivolumab in Kombination mit 2 verschiedenen fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie-Regimen, FOLFOX (bestehend aus: 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin) oder XELOX (bestehend aus: 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.

Für den Studieneinschluss war die Bestimmung der PD-L1-Expression des Tumorgewebes notwendig. Dieser Test musste in einem Zentrallabor durchgeführt werden. Die Patientinnen und Patienten wurden jedoch unabhängig von der PD-L1-Expression in die Studie eingeschlossen. Die Bestimmung der PD-L1-Expression auf den Tumorzellen erfolgte unter Verwendung des DAKO PD-L1-IHC-28-8-pharmDx-Assays.

Zu Beginn der Studie waren nur 2 Behandlungsarme vorgesehen: Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX). Im Verlauf der Studie wurde der Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX)-Interventionsarm hinzugefügt und die Rekrutierung in den Nivolumab + Ipilimumab-Interventionsarm gestoppt. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind nur die beiden Studienarme Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) und Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) relevant. In diese beiden Studienarme wurden 1581 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Die im Dossier vorgelegten Daten beziehen sich nach Angabe des pU auf die Patientinnen und Patienten, die zeitlich parallel in den Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX)-Interventionsarm und den Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX)-Vergleichsarm im Verhältnis 1:1 randomisiert wurden. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Faktoren PD-L1-Expression der Tumorzellen (Tumor Proportion Score [TPS]:  $\geq 1\%$  vs.  $< 1\%$  inkl. nicht quantifizierbar), Region (Asien vs. Nordamerika [USA und Kanada] vs. Rest der Welt), ECOG-PS (0 vs. 1) und Chemotherapieregime (XELOX vs. FOLFOX).

Die Behandlung mit Nivolumab im Interventionsarm erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation [9]. Eine Dosisanpassung war entsprechend nicht erlaubt, Therapieunterbrechungen aufgrund von Toxizität waren möglich und entsprachen den Vorgaben der Fachinformation [9]. Im Hinblick auf die Chemotherapieregime FOLFOX (5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin) und XELOX (Capecitabin + Oxaliplatin) ist anzumerken, dass diese Therapieregime für die Therapie des Ösophaguskarzinoms nicht explizit zugelassen sind [10-13]. Entsprechend liegen in den Fachinformationen keine Angaben zur Dosierung für diese Behandlungsregime vor. Die Kombination von Oxaliplatin mit 5-FU und Folinsäure sowie die Kombination von Oxaliplatin mit Capecitabin wird im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe jedoch in der vorliegenden Nutzenbewertung als geeigneter Komparator betrachtet (siehe Tabelle 4). Die in der Studie CheckMate 649 angewandten Chemotherapieregime mit

den in der Studie eingesetzten Dosierungen werden gemäß aktuellen Leitlinien des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) empfohlen [14,15].

Die Entscheidung über die Wahl des Chemotherapieregimes (FOLFOX oder XELOX) wurde von den Prüferinnen und Prüfern 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 (dies entspricht den Vorgaben der Fachinformation), das auch nach Krankheitsprogression bis zum Verlust des klinischen Nutzens weitergegeben werden konnte, sofern die Patientin oder der Patient die Behandlung vertrag. 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**

Der pU erläutert, seine Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab fragestellungsübergreifend auf Basis derjenigen Teilpopulation der Studie CheckMate 649 durchzuführen, die Patientinnen und Patienten mit CPS  $\geq 5$  unabhängig von der Tumorentität (Adenokarzinom des Ösophagus, des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs) umfasst (vom pU als „PD-L1-positiv-Population“ bezeichnet). Diese Population umfasst somit die für die beiden Fragestellungen 1 und 2 relevanten Teilpopulationen der Studie. Der pU begründet dieses Vorgehen damit, dass sich die Leitlinienempfehlungen für die Behandlung der genannten Krebsentitäten weitestgehend entsprechen und die Behandlungsergebnisse vergleichbar seien; auch in der Studie CheckMate 649 würde sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Lokalisation des Primärtumors zeigen. Aus Sicht des pU würde die getrennte Darstellung nach Lokalisation des Primärtumors daher keine Mehrinformation bieten, sondern unnötig die Aussagekraft der vorgelegten Evidenz schwächen.

Die Argumentation des pU zur Zusammenfassung der Patientenpopulationen der Fragestellungen 1 und 2 ist nicht stichhaltig. Weder ähnliche Behandlungsempfehlungen noch eine fehlende relevante Effektmodifikation für das Merkmal Lokalisation des Primärtumors sind hinreichende Gründe, die Populationen zusammenzufassen. Die Differenzierung der Populationen nach der Lokalisation des Primärtumors wird auch in den Leitlinien vorgenommen. So gibt es jeweils eine separate S3-Leitlinie zum Ösophaguskarzinom (Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome) als auch zu Adenokarzinomen des Magens und ösophagogastralen Übergangs [16,17].

Zur Beantwortung der Fragestellung 1 ist die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinomen des Ösophagus und PD-L1 CPS  $\geq 5$  relevant. Zur Beantwortung der

Fragestellung 2 ist die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 CPS  $\geq 5$  relevant. Darüber hinaus sind von der Zulassung nur solche Patientinnen und Patienten umfasst, deren Tumoren HER2-negativ sind (siehe dazu nachfolgenden Textabschnitt).

### ***Patientinnen und Patienten mit HER2-negativen Adenokarzinomen***

Nivolumab ist im zu bewertenden Anwendungsgebiet für Patientinnen und Patienten mit HER2-negativen Adenokarzinomen zugelassen [9]. 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 % (siehe auch Tabelle 9) und für die Teilpopulation mit Adenokarzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei 45 % (siehe auch Tabelle 13).

Der pU stellt in Modul 4 Q Ergebnisse für alle Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren mit CPS  $\geq 5$  und ergänzend für die 2 Teilpopulationen (je nach Fragestellung) dar. Dabei berücksichtigt er nicht nur die Patientinnen und Patienten mit HER2-negativen Tumoren, sondern auch die 42,4 % (bezogen auf die „PD-L1-positiv-Population“) mit unbekanntem bzw. nicht berichtetem HER2-Status. Der pU erläutert sein Vorgehen damit, dass der Anteil HER2-Negativer an Patientinnen und Patienten mit bekanntem HER2-Status für das vorliegende Anwendungsgebiet bei 76,9 % läge und bezieht sich dabei auf eine niederländische Kohortenstudie [18]. Weiter führt der pU aus, dass sich unter Anwendung dieses Anteils auf die HER2-Unbestimmten (d. h. bei denen der HER2-Status ihres Tumors bei Einschluss in die Studie unbekannt bzw. nicht berichtet war) in der Studie CheckMate 649 insgesamt 89,5 % HER2-Negative ergeben würde. Da dieser Anteil größer als 80 % sei, werde die gesamte Studienpopulation betrachtet. Zusätzlich gibt der pU an, dass diese Schlussfolgerung durch die Analyse des HER2-Amplifikationsstatus mittels Next-Generations-Sequenzierung (NGS) in der Studie untermauert würde. Diese Analyse habe bei 49,1 % der HER2-Unbestimmten durchgeführt werden können, wovon 86,3 % den Status nicht amplifiziert aufgewiesen hätten und somit als negativ gelten könnten. Im Weiteren bezieht der pU sich auf eine Beobachtungsstudie in Deutschland [19], in der sich ein Anteil von 31,5 % von HER2-Unbestimmten an allen Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinomen des Magens inklusive des gastroösophagealen Übergangs (abzüglich der HER2-Positiven) ergeben habe. Aus Sicht des pU spricht der Anteil von 42,4 % HER2-Unbestimmter in der vorliegenden Studie CheckMate 649 somit nicht gegen die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Im heutigen Versorgungsalltag ist nicht von einem derart hohen Anteil von Patientinnen und Patienten mit unbekanntem HER2-Status auszugehen. Denn bei Adenokarzinomen des Ösophagus sowie bei Adenokarzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs ist vor Beginn einer palliativen medikamentösen Therapie eine Testung des HER2-Status vorgesehen, da ein HER2-positiver-Status als positiver prädiktiver Faktor für eine potenzielle

Therapie mit dem Wirkstoff Trastuzumab gilt [16,17]. Zur in der Studie CheckMate 649 durchgeführten Analyse der HER2-Amplifikation mittels NGS, legt der pU keine Angaben zur Validität dieses Verfahrens zur Ermittlung des HER2-Status bei Adenokarzinomen des Ösophagus bzw. des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs vor. In den aktuellen S3-Leitlinien werden zur Bestimmung des HER2-Status die Verfahren Immunhistochemie (IHC) bzw. Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) genannt [16,17]. In den NCCN-Leitlinien werden zur Testung des HER2-Status IHC, FISH und In-situ-Hybridisierung (ISH) empfohlen und als Goldstandard beschrieben, während eine Testung mittels NGS aufgrund von Limitationen nur in Ausnahmefällen zur Anwendung kommen soll [14,15]. Unabhängig davon, dass die Validität des mittels NGS ermittelten HER2-Status unklar ist und diese Auswertungen in der vorliegenden Bewertung nicht berücksichtigt werden, bleibt bei der Hälfte der Patientinnen und Patienten mit unbekanntem bzw. nicht berichtetem HER2-Status zu Studienbeginn weiterhin der HER2-Status unbestimmt (siehe auch Tabelle 9 bzw. Tabelle 13).

Um abzuschätzen, wie groß der Anteil der Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Status unter denen mit unbekanntem bzw. nicht berichtetem HER2-Status der relevanten Teilpopulationen je Fragestellung ist, werden die Quellen vom pU sowie weitere Quellen herangezogen. Auf Grundlage dieser Quellen ist auf Bevölkerungsebene für das fortgeschrittene oder metastasierte Adenokarzinom

- des Ösophagus ein Anteil von bis zu ca. 30 % [15,18,20],
- des Magens ein Anteil von bis zu ca. 23 % (bei intestinalem Subtyp von bis zu 33 %) [14,16,18] und
- des gastroösophagealen Übergangs ein Anteil von bis zu ca. 33 % [15,16,18]

an Patientinnen und Patienten mit HER2-positiven Tumoren möglich.

Selbst bei Annahme eines Anteils von jeweils bis zu 40 % HER2-positiver Patientinnen und Patienten an den Patientinnen und Patienten mit unbekanntem bzw. nicht berichtetem HER2-Status läge der Gesamtanteil HER2-negativer Patientinnen und Patienten in diesen Teilpopulationen noch bei über 80 %. Aus diesem Grund erscheint es in der vorliegenden Situation adäquat, die Ergebnisse der jeweiligen Teilpopulation für Fragestellung 1 sowie für Fragestellung 2 ohne Einschränkung zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen [21]. Die vom pU vorgelegten Teilpopulationen der Studie CheckMate 649 für Fragestellung 1 und Fragestellung 2 sind demnach für die Nutzenbewertung relevant. Jedoch ist die Aussagesicherheit der Ergebnisse der Studie CheckMate 649 in Bezug auf die relevante Teilpopulation für die jeweilige Fragestellung reduziert, da Unsicherheit bezüglich des Anteils der Patientinnen und Patienten mit HER2-negativen Tumoren besteht.

#### ***Für die Bewertung von Fragestellung 1 relevante Teilpopulation der Studie CheckMate 649***

Für die Fragestellung 1 ist die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinomen des Ösophagus und PD-L1 exprimierenden Tumoren mit CPS  $\geq$  5 der Studie

CheckMate 649 relevant. Für diese Patientenpopulation wird angenommen, dass > 80 % einen negativen HER2-Status aufweisen (siehe vorhergehenden Abschnitt). Von dieser Teilpopulation sind 56 Patientinnen und Patienten im Interventions- und 62 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm umfasst.

### **Datenschnitte und Auswertungen**

Bei der Studie CheckMate 649 handelt es sich um eine noch laufende Studie. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung waren 3 Datenschnitte verfügbar (siehe auch Tabelle 12). 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).

Der pU stellt in Modul 4 Q des Dossiers für alle Endpunkte Auswertungen zum 1. geplanten Datenschnitt dar. Für den Endpunkt Gesamtüberleben stellt er zusätzlich die Auswertung zum 2. geplanten Datenschnitt (3. Datenschnitt) dar. Somit liegen abweichend von der Vorgabe in der Dossiervorlage [22] zum aktuellen Datenschnitt keine Auswertungen für alle der für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkte vor. Der pU begründet nicht ausreichend, dass durch den 3. Datenschnitt kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber den anderen Datenschnitten zu erwarten ist. Dadurch liegt eine inhaltliche Unvollständigkeit der vom pU vorgelegten Daten vor (zur detaillierten Beschreibung siehe Abschnitt 2.4.2.2).

### **Geplante Dauer der Nachbeobachtung**

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX)

| Studie  | Geplante Nachbeobachtung   |
|---|--|
| <b>Endpunktkategorie</b>  |  |
| <b>Endpunkt</b>   |  |
| <b>CheckMate 649</b>  |  |
| Mortalität  |  |
| Gesamtüberleben   | bis zum Tod  |
| Morbidität  |  |
| Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)  | bis zum Tod  |
| gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Ga) <sup>a</sup>   | bis 114 [±14] Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation <sup>b</sup> |
| Nebenwirkungen (alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen)  | bis 114 [±14] Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation <sup>c</sup> |
| <p>a. Für die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 ist nur der allgemeine Teil FACT-G relevant, da die indikationsspezifische Skala FACT-GaCS für diese Patientenpopulation nicht validiert ist (siehe Abschnitt 2.4.2.2).</p> <p>b. Inkonsistente Angaben innerhalb der Studienunterlagen und Modul 4 Q. Es ist unklar, ob der allgemeine Teil FACT-G nur während der Behandlung oder auch bis zur 2. Nachbeobachtungsvisite erhoben wurde (114 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation). Danach wurden nur die abgekürzte Version FACT-G7, welche nur 7 von den 27 Items des FACT-G abfragt und die indikationsspezifische Skala FACT-GaCS erhoben. Der FACT-G7 ist weder allein noch in Kombination mit der Skala FACT-GaCS geeignet, die gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden (siehe Abschnitt 2.4.2.2).</p> <p>c. Inkonsistente Angaben innerhalb der Studienunterlagen und Modul 4 Q. Es ist unklar, ob Nebenwirkungen bis 100 oder bis 114 [±14] Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben wurden.</p> <p>FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Ga: Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FOLFOX: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin; GaCS: Gastric Cancer Subscale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; XELOX: Capecitabin + Oxaliplatin</p> |  |

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 114 [±14] Tage) erhoben wurden. Für diese Endpunkte liegen daher nur Daten für den verkürzten Beobachtungszeitraum vor. Daten über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben fehlen.

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ist aufgrund inkonsistenter Angaben innerhalb der Studienunterlagen und Modul 4 Q des Dossiers unklar, ob der allgemeine Teil Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) nur während der Behandlung oder auch bis zur 2. Nachbeobachtungsvisite erhoben wurde (114 Tage nach Behandlungsabbruch). Danach wurden nur die abgekürzte Version FACT-G7, welche nur 7 von den 27 Items des FACT-G abfragt, und die indikationsspezifische Skala FACT-Gastric Cancer Subscale (GaCS) erhoben.

### Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinomen des Ösophagus in der eingeschlossenen Studie.

Nivolumab (Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus)

25.02.2022

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), Adenokarzinome des Ösophagus (mehreseitige Tabelle)

| <b>Studie<br/>Charakteristikum<br/>Kategorie</b>                        | <b>Nivolumab +<br/>Chemotherapie<br/>(FOLFOX oder<br/>XELOX)<br/>N<sup>a</sup> = 56</b> | <b>Chemotherapie<br/>(FOLFOX oder<br/>XELOX)<br/>N<sup>a</sup> = 62</b> |
|---|---|---|
| <b>CheckMate 649</b>  |   |   |
| Alter [Jahre], MW (SD)  | 64 (10)   | 63 (11)   |
| Altersgruppe, n (%)   |   |   |
| < 65 Jahre  | 25 (45)   | 34 (55)   |
| ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre   | 24 (43)   | 17 (27)   |
| ≥ 75 Jahre  | 7 (13)  | 11 (18)   |
| Geschlecht [w / m], %   | 21 / 79   | 19 / 81   |
| Abstammung, n (%)   |   |   |
| asiatisch   | 1 (2)   | 1 (2)   |
| weiß  | 53 (95)   | 59 (95)   |
| andere  | 2 (4)   | 2 (3)   |
| Region, n (%)   |   |   |
| Asien   | 1 (2)   | 1 (2)   |
| Nordamerika   | 20 (36)   | 28 (45)   |
| Rest der Welt   | 35 (63)   | 33 (53)   |
| ECOG-PS, n (%)  |   |   |
| 0   | 25 (45)   | 30 (48)   |
| 1   | 31 (55)   | 32 (52)   |
| Krankheitsstatus, n (%)   |   |   |
| lokal rezidiert / fortgeschritten                                       | 1 (2)   | 1 (2)   |
| metastasiert  | 55 (98)   | 61 (98)   |
| vorangegangene Operation in Zusammenhang mit dem aktuellen Krebs, n (%) |   |   |
| ja  | 11 (20)   | 15 (24)   |
| nein  | 45 (80)   | 47 (76)   |
| vorangegangene Radiotherapie, n (%)                                     |   |   |
| ja  | 14 (25)   | 13 (21)   |
| nein  | 42 (75)   | 49 (79)   |
| Laurén-Klassifikation, n (%)  |   |   |
| intestinaler Typ  | 21 (38)   | 25 (40)   |
| diffuser Typ  | 10 (18)   | 11 (18)   |
| gemischter Typ  | 5 (9)   | 2 (3)   |
| unbekannt   | 20 (36)   | 24 (39)   |

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), Adenokarzinome des Ösophagus (mehreseitige Tabelle)

| Studie<br>Charakteristikum<br>Kategorie   | Nivolumab +<br>Chemotherapie<br>(FOLFOX oder<br>XELOX)<br>N <sup>a</sup> = 56 | Chemotherapie<br>(FOLFOX oder<br>XELOX)<br>N <sup>a</sup> = 62 |
|---|---|--|
| Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung, n (%)  |   |  |
| < 6 Monate  | 47 (84)   | 43 (69)  |
| 6 Monate bis < 1 Jahr   | 1 (2)   | 4 (6)  |
| ≥ 1 Jahr  | 8 (14)  | 15 (24)  |
| Peritonealmetastasen, n (%)   |   |  |
| ja  | 7 (13)  | 3 (5)  |
| nein  | 49 (88)   | 55 (89)  |
| nicht berichtet   | 0 (0)   | 4 (6)  |
| Lebermetastasen, n (%)  |   |  |
| ja  | 26 (46)   | 31 (50)  |
| nein  | 30 (54)   | 27 (44)  |
| nicht berichtet   | 0 (0)   | 4 (6)  |
| HER2-Status bei Aufnahme in die Studie, n (%)   |   |  |
| negativ   | 40 (71)   | 46 (74)  |
| positiv   | 0 (0)   | 0 (0)  |
| unbekannt   | 0 (0)   | 0 (0)  |
| nicht berichtet   | 16 (29)   | 16 (26)  |
| HER2-Status / Amplifikation <sup>b</sup> , n (%)  |   |  |
| negativ   | 45 (80 <sup>c</sup> )   | 52 (84 <sup>c</sup> )  |
| positiv   | 2 (4)   | 0 (0)  |
| unbekannt   | 0 (0)   | 0 (0)  |
| nicht berichtet   | 9 (16 <sup>c</sup> )  | 10 (16 <sup>c</sup> )  |
| Therapieabbruch (3. Datenschnitt), n (%)  | k. A. <sup>d</sup>  | k. A. <sup>d</sup>   |
| Studienabbruch (3. Datenschnitt), n (%)   | k. A. <sup>e</sup>  | k. A. <sup>e</sup>   |
| <p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. Nach Angaben des pU wurde der HER2-Amplifikations-Status nachträglich mittels Next-Generations-Sequenzierung analysiert. Eine Anzahl von ≥ 4 Kopien des HER2-Gens werden vom pU in der Analyse als HER2-amplifiziert betrachtet.</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>d. Aus den Angaben des pU geht hervor, dass 52 von 55 (95 %) und 57 von 59 (97 %) der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation im Interventions- bzw. Vergleichsarm „nicht mehr unter Studienmedikation“ sind (abzüglich derer, die laut pU die „Behandlung gemäß Protokoll abgeschlossen“ haben). Es wird davon ausgegangen, dass es sich um Patientinnen und Patienten handelt, bei denen alle Wirkstoffe der Studienmedikation abgesetzt wurden. Häufige Gründe waren (Interventions- vs. Vergleichsarm): Progression der Erkrankung (75 % vs. 63 %) und UEs (15 % vs. 19 %).</p> <p>e. Der pU macht lediglich Angaben dazu, wie viele Patientinnen und Patienten „am Ende der Studienmedikation“ die Studie abgebrochen haben (24 % vs. 12 %). Häufigster Grund für den Studienabbruch war bei diesen Patientinnen und Patienten der Tod (20 % vs. 7 %). Wie viele die Studie insgesamt bis zum Datenschnitt abgebrochen haben, ist unklar.</p> |   |  |

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), Adenokarzinome des Ösophagus (mehreseitige Tabelle)

| Studie<br>Charakteristikum<br>Kategorie   | Nivolumab +<br>Chemotherapie<br>(FOLFOX oder<br>XELOX)<br>N <sup>a</sup> = 56 | Chemotherapie<br>(FOLFOX oder<br>XELOX)<br>N <sup>a</sup> = 62 |
|---|---|--|
| ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FOLFOX: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; XELOX: Capecitabin + Oxaliplatin |   |  |

Die Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinomen des Ösophagus waren im Mittel 64 bzw. 63 Jahre alt. Die deutliche Mehrheit der Patientinnen und Patienten waren Männer mit weißer Abstammung. Einen ECOG-PS von 0 wiesen 47 % und einen ECOG-PS von 1 wiesen 53 % der Patientinnen und Patienten auf. Mit 98 % wiesen fast alle Patientinnen und Patienten Metastasen auf. Die Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung betrug für den Großteil der Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen der relevanten Teilpopulation weniger als 6 Monate. Gemäß Zulassung sind nur Patientinnen und Patienten mit negativem HER2-Status vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst. In der relevanten Teilpopulation lag der Anteil der Patientinnen und Patienten mit negativem HER2-Status zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie bei 73 %. Für die übrigen Patientinnen und Patienten war der HER2-Status unbekannt bzw. nicht berichtet. Zur Diskussion diesbezüglich siehe den Abschnitt 2.4.1 zu „Patientinnen und Patienten mit HER2-negativen Adenokarzinomen“.

Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Abbruch 1 Wirkstoffkomponente liegen nicht vor. Aus den vorhandenen Angaben wird abgeleitet, dass ca. 96 % der Patientinnen und Patienten alle Therapiekomponenten zum 3. Datenschnitt abgebrochen haben. Angaben dazu, wie viele Patientinnen und Patienten bis zum 3. Datenschnitt die Studie abgebrochen haben, legt der pU nicht vor. Er macht lediglich Angaben dazu, wie viele Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Behandlungsendes die Studie abgebrochen haben.

### Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinomen des Ösophagus und die mittlere / mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), Adenokarzinome des Ösophagus

| Studie<br>Dauer Studienphase<br>Endpunktkategorie  | Nivolumab +<br>Chemotherapie<br>(FOLFOX oder<br>XELOX)<br>N = 55 | Chemotherapie<br>(FOLFOX oder<br>XELOX)<br>N = 59 |
|--|--|---|
| <b>CheckMate 649 (3. Datenschnitt)</b>   |  |   |
| Behandlungsdauer [Monate]  |  |   |
| Median [Min; Max]  | 6,08 [0,1; 28,9]   | 4,24 [0,1; 35,6]                                  |
| Mittelwert (SD)  | 8,31 (6,91)  | 5,55 (6,13)                                       |
| Beobachtungsdauer [Monate]   |  |   |
| Gesamtüberleben <sup>a</sup>   |  |   |
| Median [Min; Max]  | 11,20 [0,9; 47,1]  | 10,68 [1,3; 37,4]                                 |
| Mittelwert (SD)  | 15,91 (11,62)  | 12,84 (9,27)                                      |
| Morbidität (Gesundheitszustand – EQ-5D VAS)  | k. A.  | k. A.   |
| gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-G)  | k. A.  | k. A.   |
| Nebenwirkungen   | k. A.  | k. A.   |
| a. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie die Beobachtungsdauer berechnet wurde.  |  |   |
| FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy; FOLFOX: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala; XELOX: Capecitabin + Oxaliplatin |  |   |

Die mediane Behandlungsdauer für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinomen des Ösophagus lag im Interventionsarm (Nivolumab + Chemotherapie [FOLFOX oder XELOX]) mit 6,08 Monaten deutlich über der medianen Behandlungsdauer im Vergleichsarm (Chemotherapie [FOLFOX oder XELOX]) mit 4,24 Monaten. Angaben zur Beobachtungsdauer macht der pU nur für den Endpunkt Gesamtüberleben. Für die Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen keine Angaben zur Beobachtungsdauer vor. Während der Endpunkt Gesundheitszustand bis zum Tod beobachtet werden sollte, war die Beobachtungsdauer für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen an das Behandlungsende (zuzüglich 114 Tage) gekoppelt (siehe Tabelle 8). Es lassen sich für diese Endpunkte daher nur Aussagen zu der Zeit bis 114 Tage nach der Behandlung treffen. Basierend auf den Angaben zur Behandlungsdauer plus 114 Tage ergibt sich eine mediane Beobachtungsdauer von 9,8 Monaten im Interventionsarm bzw. 8,0 Monaten im Vergleichsarm. Somit sind die Beobachtungszeiten für diese Endpunkte im Vergleich zum Gesamtüberleben verkürzt. Daten für den gesamten Beobachtungszeitraum fehlen für diese Endpunkte.

Zudem ergeben sich jeweils entsprechend der Unterschiede bei den Behandlungsdauern zwischen den Studienarmen auch Unterschiede in der Beobachtungsdauer der Endpunkte. Diese Datensituation hat Auswirkungen auf die Interpretierbarkeit der verkürzt beobachteten Endpunkte (siehe Abschnitt 2.4.2.2).

**Angaben zu Folgetherapien**

Tabelle 11 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zu Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), Adenokarzinome des Ösophagus

| Studie<br>Wirkstoffklasse<br>Wirkstoff                       | Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie<br>n (%) |                                |
|--|---|--------------------------------|
|  | Nivolumab +<br>FOLFOX oder<br>XELOX<br>N = 56         | FOLFOX oder<br>XELOX<br>N = 62 |
| <b>CheckMate 649 (3. Datenschnitt)</b>                       |   |                                |
| Gesamt   | 26 (46,4)   | 34 (54,8)                      |
| Radiotherapie  | 8 (14,3)  | 7 (11,3)                       |
| chirurgischer Eingriff                                       | 1 (1,8)   | 1 (1,6)                        |
| systemische Therapie   | 21 (37,5)   | 33 (53,2)                      |
| Immuntherapie  | 1 (1,8)   | 7 (11,3)                       |
| Anti-PD1   | 0 (0)   | 7 (11,3)                       |
| Nivolumab  | 0 (0)   | 1 (1,6)                        |
| Pembrolizumab  | 0 (0)   | 6 (9,7)                        |
| andere Immuntherapie   | 1 (1,8)   | 0 (0)                          |
| Experimentelle Immuntherapie                                 | 1 (1,8)   | 0 (0)                          |
| Zielgerichtete Therapie                                      | 7 (12,5)  | 9 (14,5)                       |
| Olaparib   | 1 (1,8)   | 0 (0)                          |
| Ramucirumab  | 7 (12,5)  | 9 (14,5)                       |
| Andere systemische Krebstherapie – experimentelle Wirkstoffe | 1 (1,8)   | 1 (1,6)                        |
| Experimenteller antineoplastischer Wirkstoff                 | 1 (1,8)   | 1 (1,6)                        |
| Andere systemische Krebstherapie – Chemotherapie             | 19 (33,9)   | 31 (50,0)                      |
| Capecitabin  | 0 (0)   | 4 (6,5)                        |
| Carboplatin  | 3 (5,4)   | 2 (3,2)                        |
| Cisplatin  | 0 (0)   | 2 (3,2)                        |
| Docetaxel  | 0 (0)   | 4 (6,5)                        |
| Fluorouracil   | 9 (16,1)  | 14 (22,6)                      |
| Irinotecan   | 9 (16,1)  | 12 (19,4)                      |
| Oxaliplatin  | 2 (3,6)   | 5 (8,1)                        |
| Paclitaxel   | 13 (23,2)   | 16 (25,8)                      |
| nicht zugewiesen   | 8 (14,3)  | 13 (21,0)                      |

FOLFOX: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-1: Programmed Cell Death Protein-1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; XELOX: Capecitabin + Oxaliplatin

Nach Abbruch der Studienmedikation haben 46 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 55 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Folgetherapie erhalten. In beiden Studienarmen war dies mehrheitlich eine systemische Therapie – zum Großteil erhielten die Patientinnen und Patienten andere Chemotherapeutika.

Einschränkungen hinsichtlich der Folgetherapien gehen nicht aus den Studienunterlagen hervor. Ein Wechsel auf die Behandlung des jeweils anderen Studienarms war nicht vorgesehen.

## **2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

### **2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte**

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Gesundheitszustand erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - FACT-G
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
  - schwere unerwünschte Ereignisse (UEs), operationalisiert als Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events (CTCAE)-Grad  $\geq 3$
  - Abbruch wegen UEs
  - immunvermittelte SUEs
  - immunvermittelte schwere UEs
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 Q) weitere Endpunkte heranzieht.

Da die vom pU vorgelegten Ergebnisse für Fragestellung 1 nicht herangezogen werden (siehe den nachfolgenden Abschnitt 2.4.2.2), wird auf eine Bewertung des endpunktübergreifenden sowie endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials für die Ergebnisse der Studie CheckMate 649 für diese Fragestellung verzichtet.

### 2.4.2.2 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 wird nachfolgend ausgeführt.

#### Keine vollständigen Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Morbidität und Nebenwirkungen

Der pU stellt in Modul 4 Q des Dossiers für die unterschiedlichen Endpunktkategorien jeweils Auswertungen zu verschiedenen Datenschnitten dar. In Tabelle 12 sind die Datenschnitte und die dafür berichteten Ergebnisse je Endpunktkategorie dargestellt.

Tabelle 12: Vom pU vorgelegte Auswertungen zur Studie CheckMate 649 je Datenschnitt und Endpunktkategorie

| Datenschnitt  | Mortalität | Morbidität | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | Nebenwirkungen |
|---|------------|------------|------------------------------------|----------------|
| 1. Datenschnitt vom 27.05.2020 <sup>a</sup> mit DBL am 10.07.2020   | x          | x          | x                                  | x              |
| 2. Datenschnitt vom 04.01.2021 <sup>b</sup> mit DBL am 16.02.2021   | –          | –          | –                                  | –              |
| 3. Datenschnitt vom 27.05.2021 <sup>c</sup> mit DBL am 08.07.2021   | x          | –          | –                                  | –              |
| a. geplante finale Analyse für den Endpunkt PFS und geplante Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben<br>b. von der EMA angeforderter Datenschnitt; es wurden Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, PFS, Objektive Ansprechrate und Dauer des Ansprechens für die Gesamtpopulation vorgelegt<br>c. geplante finale Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben<br>DBL: Database Lock (Datenbankschluss); EMA: European Medicines Agency; PFS: progressionsfreies Überleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer |            |            |                                    |                |

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. Er begründet dies damit, dass zu diesem Zeitpunkt für 91 % der Patientinnen und Patienten (bezogen auf die „PD-L1-positiv-Population“) die Behandlung bereits abgeschlossen war, und unter Berücksichtigung der Erhebung und Auswertung dieser Endpunkte zu einem späteren Zeitpunkt kein wesentlicher Informationsgewinn zu erwarten sei.

Grundsätzlich sind gemäß Dossievorlage [22] für alle der für die Nutzenbewertung relevanten Datenschnitte vollständige Auswertungen für alle erhobenen patientenrelevanten Endpunkte

durchzuführen und vorzulegen. Die Argumentation des pU, dass für die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen kein wesentlicher Informationsgewinn nach dem Zeitpunkt des 1. Datenschnitts zu erwarten sei, ist nicht stichhaltig. Für die Einschätzung, ob es einen wesentlichen Informationsgewinn durch einen aktuelleren Datenschnitt geben kann, ist allein der Anteil der Patientinnen und Patienten unter Beobachtung relevant und nicht, wie der pU argumentiert, der Anteil der Patientinnen und Patienten unter Behandlung. So sollten die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen bis 114 Tage nach Behandlungsende und der Gesundheitszustand sogar bis zum Tod beobachtet werden (siehe Tabelle 8). 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.

### ***Auswertungen zu den patientenberichteten Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität***

#### *Allgemein*

Der pU legt für patientenberichtete Endpunkte Ereigniszeitanalysen vor. Diese sind operationalisiert als Zeit bis zur sogenannten „dauerhaften Verschlechterung“. Dabei ist eine „dauerhafte Verschlechterung“ definiert als eine Abnahme des entsprechenden Scores um mindestens das Responsekriterium ohne nachfolgende Verbesserung oberhalb des Responsekriteriums in einer der folgenden Erhebungen. Unter anderem legt der pU gemäß den Allgemeinen Methoden des Instituts [21] auch Auswertungen vor, bei denen das Responsekriterium 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entspricht.

Die Erhebung zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde 114 Tage nach Behandlungsende abgebrochen (siehe Tabelle 8). Angaben zur Beobachtungsdauer für die gesundheitsbezogene Lebensqualität legt der pU nicht vor. Die geschätzten medianen Beobachtungsdauern für den Endpunkt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen, dass die Beobachtungsdauer für diesen Endpunkt im Vergleich zu der zum Gesamtüberleben verkürzt ist. So lagen die medianen Beobachtungszeiten für das Gesamtüberleben bei der für Fragestellung 1 relevanten Teilpopulation bei 11,2 Monaten (Interventionsarm) bzw. 10,7 Monaten (Vergleichsarm) und in der für Fragestellung 2 relevanten Teilpopulation bei 14,3 Monaten (Interventionsarm) bzw. 10,8 Monaten (Vergleichsarm) (siehe Tabelle 10 und Tabelle 14). Die anhand der Angaben zur Behandlungsdauer zuzüglich 114 Tage berechneten medianen Beobachtungszeiten für die gesundheitsbezogene Lebensqualität betragen hingegen bei der für Fragestellung 1 relevanten Teilpopulation 9,8 Monate (Interventionsarm) bzw. 8,0 Monate (Vergleichsarm) und in der für Fragestellung 2 relevanten Teilpopulation

11,1 Monate (Interventionsarm) bzw. 8,5 Monate (Vergleichsarm) (siehe auch Tabelle 10 und Tabelle 14).

Daraus ergibt sich zum einen das Problem, dass die Beobachtungszeit des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht die gesamte Beobachtungszeit abdeckt. Es ist daher nicht sachgerecht, in dieser Situation von einer „dauerhaften Verschlechterung“ zu sprechen. Vielmehr handelt es sich hierbei nur um eine über den verkürzten Beobachtungszeitraum bestätigte Verschlechterung.

Zum anderen ergibt sich aus den Unterschieden in der Behandlungsdauer und damit auch in den Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen, dass eine anhaltende Verschlechterung über alle Folgewerte im länger beobachteten Interventionsarm (Nivolumab + Chemotherapie [FOLFOX oder XELOX]) potenziell schwerer zu erreichen ist. Zudem sind in die Auswertung auch Patientinnen und Patienten eingegangen, die sich zum letzten Erhebungszeitpunkt einmalig verschlechtert haben und für die gar kein bestätigender Wert vorliegt.

Die vorgelegten Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind ohne weitere Informationen nicht interpretierbar. Um die Daten in der vorliegenden Situation interpretieren zu können, wären zusätzlich Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung oder zur einmal bestätigten erstmaligen Verschlechterung notwendig.

Für vorgelegte Ereigniszeitanalysen, dazu zählen auch die mit dem für die Nutzenbewertung relevanten Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite, wären vom pU Kaplan-Meier-Kurven sowie Subgruppenanalysen vorzulegen. Diese liegen nicht vor.

Bei der Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben wurden auch Erhebungen, die erst nach dem jeweiligen Datenschnitt, aber vor dem Database Lock gemacht wurden, berücksichtigt. Bei den übrigen für diese Nutzenbewertung relevanten Endpunkten wird davon ausgegangen, dass ausschließlich die bis zum jeweiligen Datenschnitt erfolgten Erhebungen in die Analysen, die der pU in Modul 4 Q des Dossiers vorlegt, eingegangen sind. Da der pU in Modul 4 Q des Dossiers lediglich beschreibt, dass für die Datenschnitte die Zeitpunkte des DBL angegeben werden und hierzu keine weiteren Angaben macht, bleibt dies unklar.

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie über den Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric (FACT-Ga) erhoben. Dieser umfasst den FACT-G und die Magenkarzinom-spezifische Subskala GaCS. Zum FACT-Ga-Gesamtscore legt der pU Auswertungen über den Zeitraum während der Therapiephase dar. Wie bereits in Abschnitt 2.4.1 beschrieben, ist unklar, ob die Beobachtung für den FACT-G bis zum Behandlungsende oder bis 114 [ $\pm$  14] Tage danach (bis zur 2. Nachbeobachtungsvisite) erfolgte. Sollten auch Erhebungen nach Behandlungsende stattgefunden haben, sollten diese auch in der Auswertung berücksichtigt werden. Im anschließenden Überlebens-Follow-up wurden nur noch der FACT-

G7 (eine verkürzte Version des FACT-G) und die GaCS, aber nicht mehr der vollständige FACT-Ga, erhoben. FACT-G7 und GaCS sind jedoch nicht geeignet das komplexe Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abzubilden.

Unabhängig von der Verwertbarkeit der vorliegenden Ergebnisse ist für die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 der Gesamtscore zum allgemeinen Teil FACT-G relevant, da die indikationsspezifische Skala nur für Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom validiert ist. Für Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 ist der FACT-Ga-Gesamtscore relevant. Hierunter sind zwar auch Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs – weil diese jedoch nur etwa 20 % der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation für Fragestellung 2 ausmachen, können (vorausgesetzt, dass verwertbare Ergebnisse vorliegen würden) die Ergebnisse der gesamten Teilpopulation betrachtet werden.

### ***Auswertungen zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen***

Für die UE-Gesamtraten (UEs, SUEs, schwere UEs, Abbruch wegen UEs) legt der pU Kaplan-Meier-Kurven vor, jedoch nicht für die Auswertungen auf Ebene der Systemorganklasse (SOC) oder der Preferred Terms (PT) des Medizinischen Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA).

Für die Endpunkte immunvermittelte UEs, schwere UEs und SUEs wird die Operationalisierung der pU spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt spezifische UEs („select UE“) als relevant erachtet. Hierbei handelt es sich um eine Auswahl an SOCs und PTs, die zu den typischen immunvermittelten UEs gehören, und bei denen die Behandlung der UEs mit einer Immunsuppression (z. B. mit Kortikosteroiden) erforderlich sein konnte, aber nicht musste. Für immunvermittelte UEs legt der pU weder Ergebnisse auf PT-Ebene noch Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtraten, die Ober- bzw. Unterkategorien oder auf PT-Ebene vor. Zudem legt der pU für die immunvermittelten UEs nur Subgruppenanalysen auf der Ebene der UEs vor, nicht aber zu schweren UEs oder SUEs.

Wie für die Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist auch für die Endpunkte zu Nebenwirkungen unklar, ob Erhebungen, die erst nach dem jeweiligen Datenschnitt, aber vor dem Database Lock gemacht wurden, in die Auswertung eingeflossen sind.

Zusätzlich ist anzumerken, dass der pU für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen keine Angaben zu Beobachtungsdauern vorlegt. Auch für diese Endpunktkategorie gilt, dass die Beobachtungszeit nur einen Teil der gesamten Beobachtungszeit abdeckt. Daher könnten auf Basis dieser Daten ausschließlich Aussagen für den verkürzten Zeitraum unter Behandlung (plus 114 Tage Nachbeobachtungszeit) getroffen werden. Daten für den gesamten Beobachtungszeitraum fehlen.

### **Abschließende Einschätzung und Konsequenzen für beide Fragestellungen**

Insgesamt werden die vorab beschriebenen Mängel im Dossier als gravierend eingeschätzt. 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 (siehe Abschnitt 2.5.2.2).

### **2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

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.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet – unabhängig von den unterschiedlichen Tumorentitäten – einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet. Auch bei getrennter Betrachtung der beiden Teilpopulationen ergäbe sich aus Sicht des pU in der Gesamtschau jeweils ein erheblicher Zusatznutzen.

## **2.5 Fragestellung 2: Adenokarzinome des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs**

### **2.5.1 Studiencharakteristika**

Die Studiencharakteristika, Informationen zu Datenschnitten und der geplanten Dauer der Nachbeobachtung in der Studie CheckMate 649 sind ausführlich in Abschnitt 2.4.1 beschrieben. Dort findet sich außerdem die Operationalisierung der für die beiden Fragestellungen 1 und 2 relevanten Teilpopulationen für die vorliegende Nutzenbewertung.

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. Für diese Patientenpopulation wird angenommen, dass  $> 80\%$  einen negativen HER2-Status aufweisen (siehe Abschnitt 2.4.1, „Patientinnen und Patienten mit HER2-negativen Adenokarzinomen“). Von dieser Teilpopulation sind 417 Patientinnen und Patienten im Interventions- und 420 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm umfasst. Die Unsicherheit hinsichtlich des Anteils von Patientinnen und Patienten mit HER2-negativen Tumoren wird in Abschnitt 2.5.2.2 adressiert.

In der Studie CheckMate 649 wurde von den Prüferinnen und Prüfärzten vor der Randomisierung festgelegt, ob die Patientinnen und Patienten FOLFOX (5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin) oder XELOX (Capecitabin + Oxaliplatin) erhielten. Für die Behandlung mit den Chemotherapieregimen FOLFOX und XELOX werden in den zugehörigen Fachinformationen keine Angaben zur Dosierung für diese Behandlungsregime gemacht [10-13]. 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 [14,15].

### **Charakterisierung der Studienpopulation**

Tabelle 13 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs in der eingeschlossenen Studie.

Nivolumab (Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus)

25.02.2022

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), Adenokarzinome des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (mehrseitige Tabelle)

| Studie<br>Charakteristikum<br>Kategorie                                 | Nivolumab +<br>Chemotherapie<br>(FOLFOX oder<br>XELOX)<br>N <sup>a</sup> = 417 | Chemotherapie<br>(FOLFOX oder<br>XELOX)<br>N <sup>a</sup> = 420 |
|---|--|---|
| <b>CheckMate 649</b>  |  |   |
| Alter [Jahre], MW (SD)  | 61 (12)  | 60 (12)   |
| Altersgruppe, n (%)   |  |   |
| < 65 Jahre  | 241 (58)   | 252 (60)  |
| ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre   | 127 (30)   | 130 (31)  |
| ≥ 75 Jahre  | 49 (12)  | 38 (9)  |
| Geschlecht [w / m], %   | 31 / 69  | 29 / 71   |
| Abstammung, n (%)   |  |   |
| asiatisch   | 118 (28)   | 116 (28)  |
| weiß  | 275 (66)   | 268 (64)  |
| andere  | 24 (6)   | 36 (9)  |
| Region, n (%)   |  |   |
| Asien   | 116 (28)   | 110 (26)  |
| Nordamerika   | 47 (11)  | 42 (10)   |
| Rest der Welt   | 254 (61)   | 268 (64)  |
| ECOG-PS, n (%)  |  |   |
| 0   | 169 (41)   | 173 (41)  |
| 1   | 248 (59)   | 246 (59)  |
| unbekannt   | 0 (0)  | 1 (< 1)   |
| Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose, n (%)                   |  |   |
| Magen   | 333 (80)   | 334 (80)  |
| gastroösophagealer Übergang   | 84 (20)  | 86 (20)   |
| Krankheitsstatus, n (%)   |  |   |
| lokal rezidiert / fortgeschritten                                       | 18 (4)   | 20 (5)  |
| metastasiert  | 399 (96)   | 400 (95)  |
| vorangegangene Operation in Zusammenhang mit dem aktuellen Krebs, n (%) |  |   |
| ja  | 86 (21)  | 90 (21)   |
| nein  | 331 (79)   | 330 (79)  |
| vorangegangene Radiotherapie, n (%)                                     |  |   |
| ja  | 30 (7)   | 29 (7)  |
| nein  | 387 (93)   | 391 (93)  |

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), Adenokarzinome des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (mehrseitige Tabelle)

| <b>Studie<br/>Charakteristikum<br/>Kategorie</b>     | <b>Nivolumab +<br/>Chemotherapie<br/>(FOLFOX oder<br/>XELOX)<br/>N<sup>a</sup> = 417</b> | <b>Chemotherapie<br/>(FOLFOX oder<br/>XELOX)<br/>N<sup>a</sup> = 420</b> |
|--|--|--|
| Laurén-Klassifikation, n (%)                         |  |  |
| intestinaler Typ                                     | 150 (36)   | 151 (36)   |
| diffuser Typ   | 127 (30)   | 130 (31)   |
| gemischter Typ                                       | 32 (8)   | 28 (7)   |
| unbekannt  | 108 (26)   | 111 (26)   |
| Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung, n (%) |  |  |
| < 6 Monate   | 352 (84)   | 363 (86)   |
| 6 Monate bis < 1 Jahr                                | 8 (2)  | 17 (4)   |
| ≥ 1 Jahr   | 57 (14)  | 40 (10)  |
| Peritonealmetastasen, n (%)                          |  |  |
| ja   | 94 (23)  | 93 (22)  |
| nein   | 309 (74)   | 316 (75)   |
| nicht berichtet                                      | 14 (3)   | 11 (3)   |
| Lebermetastasen, n (%)                               |  |  |
| ja   | 165 (40)   | 186 (44)   |
| nein   | 238 (57)   | 223 (53)   |
| nicht berichtet                                      | 14 (3)   | 11 (3)   |
| HER2-Status bei Aufnahme in die Studie, n (%)        |  |  |
| negativ  | 232 (56)   | 225 (54)   |
| positiv  | 3 (< 1)  | 4 (< 1)  |
| unbekannt  | 2 (< 1)  | 3 (< 1)  |
| nicht berichtet                                      | 180 (43)   | 188 (45)   |
| HER2-Status / Amplifikation <sup>b</sup> , n (%)     |  |  |
| negativ  | 308 (74 <sup>c</sup> )   | 314 (75 <sup>c</sup> )   |
| positiv  | 16 (4 <sup>c</sup> )   | 14 (3 <sup>c</sup> )   |
| unbekannt  | 1 (< 1 <sup>c</sup> )  | 0 (0)  |
| nicht berichtet                                      | 92 (22 <sup>c</sup> )  | 92 (22 <sup>c</sup> )  |
| Therapieabbruch (3. Datenschnitt), n (%)             | k. A. <sup>d</sup>   | k. A. <sup>d</sup>   |
| Studienabbruch (3. Datenschnitt), n (%)              | k. A. <sup>e</sup>   | k. A. <sup>e</sup>   |

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), Adenokarzinome des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (mehrseitige Tabelle)

| Studie<br>Charakteristikum<br>Kategorie  | Nivolumab +<br>Chemotherapie<br>(FOLFOX oder<br>XELOX)<br>N <sup>a</sup> = 417 | Chemotherapie<br>(FOLFOX oder<br>XELOX)<br>N <sup>a</sup> = 420 |
|--|--|---|
| <p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. Nach Angaben des pU wurde der HER2-Amplifikations-Status nachträglich mittels Next-Generations-Sequenzierung analysiert. Eine Anzahl von <math>\geq 4</math> Kopien des HER2-Gens werden vom pU in der Analyse als HER2-amplifiziert betrachtet.</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>d. Aus den Angaben des pU geht hervor, dass 361 von 413 (87 %) und 396 von 406 (98 %) der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation im Interventions- bzw. Vergleichsarm „nicht mehr unter Studienmedikation“ sind (abzüglich derer, die laut pU die „Behandlung gemäß Protokoll abgeschlossen“ haben). Es wird davon ausgegangen, dass es sich um Patientinnen und Patienten handelt, bei denen alle Wirkstoffe der Studienmedikation abgesetzt wurden. Häufige Gründe waren (Interventions- vs. Vergleichsarm): Progression der Erkrankung (63 % vs. 71 %) und UEs (16 % vs. 11 %).</p> <p>e. Der pU macht lediglich Angaben dazu, wie viele Patientinnen und Patienten „am Ende der Studienmedikation“ die Studie abgebrochen haben (19 % vs. 22 %). Häufigster Grund für den Studienabbruch war bei diesen Patientinnen und Patienten der Tod (15 % vs. 14 %). Wie viele die Studie insgesamt bis zum Datenschnitt abgebrochen haben, ist unklar.</p> |  |   |
| <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FOLFOX: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; XELOX: Capecitabin + Oxaliplatin</p>   |  |   |

Die Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs waren im Mittel 61 bzw. 60 Jahre alt. In beiden Behandlungsarmen waren etwa 70 % Männer und 30 % Frauen. Von den Patientinnen und Patienten waren 28 % asiatischer Abstammung und 65 % weißer Abstammung. Einen ECOG-PS von 0 hatten 41 % und einen ECOG-PS von 1 hatten 59 % der Patientinnen und Patienten. In der relevanten Teilpopulation hatten 80 % der Patientinnen und Patienten ein Adenokarzinom des Magens und 20 % der Patientinnen und Patienten ein Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs. Mit 96 % wiesen fast alle Patientinnen und Patienten Metastasen auf. Die Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung betrug für den Großteil der Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen der relevanten Teilpopulation weniger als 6 Monate. Gemäß Zulassung sind nur Patientinnen und Patienten mit negativem HER2-Status vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst. In der relevanten Teilpopulation lag der Anteil der Patientinnen und Patienten mit negativem HER2-Status zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie bei 55 %. Wenige Patientinnen und Patienten (< 1 %) wiesen abweichend von den Einschlusskriterien einen positiven HER2-Status auf. Für die übrigen Patientinnen und Patienten war der HER2-Status unbekannt bzw. nicht berichtet. Zur Diskussion diesbezüglich siehe den Abschnitt 2.4.1 zu „Patientinnen und Patienten mit HER2-negativen Adenokarzinomen“.

Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Abbruch 1 Wirkstoffkomponente liegen nicht vor. Aus den vorhandenen Angaben wird abgeleitet, dass 87 % (Interventionsarm) bzw. 98 % (Vergleichsarm) der Patientinnen und Patienten alle Therapiekomponenten zum 3. Datenschnitt abgebrochen haben. Angaben dazu, wie viele Patientinnen und Patienten bis zum 3. Datenschnitt die Studie abgebrochen haben, legt der pU nicht vor. Er macht lediglich Angaben dazu, wie viele Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Behandlungsendes die Studie abgebrochen haben.

### Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 14 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs und die mittlere / mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 14: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), Adenokarzinome des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs

| Studie<br>Dauer Studienphase<br>Endpunktkategorie   | Nivolumab +<br>Chemotherapie<br>(FOLFOX oder<br>XELOX)<br>N = 413 | Chemotherapie<br>(FOLFOX oder<br>XELOX)<br>N = 406 |
|---|---|--|
| <b>CheckMate 649 (3. Datenschnitt)</b>  |   |  |
| Behandlungsdauer [Monate]   |   |  |
| Median [Min; Max]   | 7,36 [0,1; 44,3]  | 4,70 [0,1; 42,9]                                   |
| Mittelwert (SD)   | 10,29 (8,75)  | 6,83 (7,06)  |
| Beobachtungsdauer [Monate]  |   |  |
| Gesamtüberleben <sup>a</sup>  |   |  |
| Median [Min; Max]   | 14,26 [0,6; 49,5]   | 10,79 [0,1; 45,5]                                  |
| Mittelwert (SD)   | 17,34 (12,06)   | 13,42 (10,41)                                      |
| Morbidität (Gesundheitszustand – EQ-5D VAS)   | k. A.   | k. A.  |
| gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Ga)  | k. A.   | k. A.  |
| Nebenwirkungen  | k. A.   | k. A.  |
| a. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie die Beobachtungsdauer berechnet wurde.   |   |  |
| FACT-Ga: Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FOLFOX: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala; XELOX: Capecitabin + Oxaliplatin |   |  |

Die mediane Behandlungsdauer für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs lag im Interventionsarm (Nivolumab + Chemotherapie [FOLFOX oder XELOX]) mit 7,36 Monaten deutlich über der medianen Behandlungsdauer im Vergleichsarm (Chemotherapie [FOLFOX oder XELOX]) mit 4,70 Monaten. Angaben zur Beobachtungsdauer macht der pU nur für den Endpunkt Gesamtüberleben. Für die Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene

Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen keine Angaben zur Beobachtungsdauer vor. Während der Endpunkt zur Morbidität bis zum Tod beobachtet werden sollte, war die Beobachtungsdauer für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen an das Behandlungsende (zuzüglich 114 Tage) gekoppelt (siehe Tabelle 8). Es lassen sich für diese Endpunkte daher nur Aussagen zu der Zeit bis 114 Tage nach der Behandlung treffen. Basierend auf den Angaben zur Behandlungsdauer plus 114 Tage ergibt sich eine mediane Beobachtungsdauer von 11,1 Monaten im Interventionsarm bzw. 8,5 Monaten im Vergleichsarm. Somit sind die Beobachtungszeiten für diese Endpunkte im Vergleich zum Gesamtüberleben verkürzt. Daten für den gesamten Beobachtungszeitraum fehlen für diese Endpunkte.

Zudem ergeben sich jeweils entsprechend der Unterschiede bei den Behandlungsdauern zwischen den Studienarmen der beiden Studien auch Unterschiede in der Beobachtungsdauer der Endpunkte. Diese Datensituation hat Auswirkungen auf die Interpretierbarkeit der verkürzt beobachteten Endpunkte (siehe Abschnitt 2.4.2.2).

### **Angaben zu Folgetherapien**

Tabelle 15 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 15: Angaben zu Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), Adenokarzinome des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (mehrseitige Tabelle)

| Studie<br>Wirkstoffklasse<br>Wirkstoff                          | Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie<br>n (%)             |  |
|---|---|--|
|   | Nivolumab +<br>Chemotherapie<br>(FOLFOX oder<br>XELOX)<br>N = 417 | Chemotherapie<br>(FOLFOX oder<br>XELOX)<br>N = 420 |
| <b>CheckMate 649 (3. Datenschnitt)</b>                          |   |  |
| Gesamt  | 169 (40,5)  | 172 (41,0)   |
| Radiotherapie   | 18 (4,3)  | 21 (5,0)   |
| chirurgischer Eingriff  | 11 (2,6)  | 6 (1,4)  |
| systemische Therapie  | 153 (36,7)  | 164 (39,0)   |
| Immuntherapie   | 9 (2,2)   | 38 (9,0)   |
| Anti-PD1  | 9 (2,2)   | 33 (7,9)   |
| Nivolumab   | 6 (1,4)   | 16 (3,8)   |
| Pembrolizumab   | 2 (0,5)   | 15 (3,6)   |
| Toripalimab   | 1 (0,2)   | 2 (0,5)  |
| Anti-PD-L1  | 0 (0)   | 4 (1,0)  |
| Atezolizumab  | 0 (0)   | 4 (1,0)  |
| Andere Immuntherapie  | 0 (0)   | 2 (0,5)  |
| experimentelle Immuntherapie                                    | 0 (0)   | 1 (0,2)  |
| Tumornekrosefaktor  | 0 (0)   | 1 (0,2)  |
| Zielgerichtete Therapie   | 62 (14,9)   | 65 (15,5)  |
| Aflibercept   | 1 (0,2)   | 0 (0)  |
| Apatinib  | 10 (2,4)  | 17 (4,0)   |
| Bevacizumab   | 0 (0)   | 2 (0,5)  |
| Cabozantinib  | 0 (0)   | 1 (0,2)  |
| Crenolanib  | 1 (0,2)   | 0 (0)  |
| Crizotinib  | 0 (0)   | 1 (0,2)  |
| Endostar  | 0 (0)   | 1 (0,2)  |
| Erdafitinib   | 1 (0,2)   | 0 (0)  |
| Ibrutinib   | 1 (0,2)   | 1 (0,2)  |
| Ramucirumab   | 46 (11,0)   | 41 (9,8)   |
| Regorafenib   | 0 (0)   | 1 (0,2)  |
| Selumetinib   | 0 (0)   | 1 (0,2)  |
| Trastuzumab   | 5 (1,2)   | 4 (1,0)  |
| andere Systemische Krebstherapie – experimentelle<br>Wirkstoffe | 17 (4,1)  | 21 (5,0)   |
| Experimenteller antineoplastischer Wirkstoff                    | 17 (4,1)  | 21 (5,0)   |

Tabelle 15: Angaben zu Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), Adenokarzinome des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (mehrseitige Tabelle)

| Studie<br>Wirkstoffklasse<br>Wirkstoff           | Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie<br>n (%)             |  |
|--|---|--|
|  | Nivolumab +<br>Chemotherapie<br>(FOLFOX oder<br>XELOX)<br>N = 417 | Chemotherapie<br>(FOLFOX oder<br>XELOX)<br>N = 420 |
| andere systemische Krebstherapie – Chemotherapie | 150 (36,0)  | 156 (37,1)   |
| Antineoplastikum                                 | 3 (0,7)   | 0 (0)  |
| Capecitabin                                      | 19 (4,6)  | 10 (2,4)   |
| Carboplatin                                      | 2 (0,5)   | 2 (0,5)  |
| Cisplatin  | 10 (2,4)  | 11 (2,6)   |
| Docetaxel  | 12 (2,9)  | 14 (3,3)   |
| Doxorubicin                                      | 0 (0)   | 1 (0,2)  |
| Epirubicin                                       | 0 (0)   | 2 (0,5)  |
| Etoposid   | 1 (0,2)   | 1 (0,2)  |
| Floxuridin                                       | 0 (0)   | 1 (0,2)  |
| Fluoropyrimidin                                  | 0 (0)   | 1 (0,2)  |
| Fluorouracil                                     | 40 (9,6)  | 56 (13,3)  |
| S-1  | 9 (2,2)   | 15 (3,6)   |
| Pflanzliche Anti-Krebs-Mittel                    | 0 (0)   | 1 (0,2)  |
| Irinotecan                                       | 49 (11,8)   | 64 (15,2)  |
| Methotrexat                                      | 1 (0,2)   | 0 (0)  |
| Oxaliplatin                                      | 18 (4,3)  | 26 (6,2)   |
| Paclitaxel                                       | 82 (19,7)   | 93 (22,1)  |
| Raltitrexed                                      | 3 (0,7)   | 6 (1,4)  |
| Tegafur  | 1 (0,2)   | 1 (0,2)  |
| Temozolomid                                      | 0 (0)   | 1 (0,2)  |
| Tipiracil/Trifluridin                            | 1 (0,2)   | 2 (0,5)  |
| Tipiracil  | 0 (0)   | 1 (0,2)  |
| nicht zugewiesen                                 | 32 (7,7)  | 47 (11,2)  |

FOLFOX: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie;  
N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-1: Programmed Cell Death Protein-1;  
PD-L1: Programmed Death Ligand-1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; XELOX: Capecitabin + Oxaliplatin

Nach Abbruch der Studienmedikation haben 41 % der Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen eine Folgetherapie erhalten. In beiden Behandlungsarmen war dies mehrheitlich eine systemische Therapie – zum Großteil erhielten die Patientinnen und Patienten andere Chemotherapeutika.

Einschränkungen hinsichtlich der Folgetherapien gehen nicht aus den Studienunterlagen hervor. Ein Wechsel auf die Behandlung des jeweils anderen Studienarms war nicht vorgesehen.

### Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 16 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 16: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), Adenokarzinome des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs

| Studie        | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung                |                      | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|---------------|---|---------------------------------|----------------------------|----------------------|---------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------|
|               |   |                                 | Patientinnen und Patienten | Behandelnde Personen |                                       |                          |                                       |
| CheckMate 649 | ja  | ja                              | nein                       | nein                 | ja                                    | ja                       | niedrig                               |

FOLFOX: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; XELOX: Capecitabin + Oxaliplatin

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie CheckMate 649 als niedrig eingestuft.

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU sind die Ergebnisse der Studie CheckMate 649 gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Studie u. a. in Deutschland und in westlichen Industrieländern (Europa und Nordamerika) mit ähnlichen Bevölkerungsgruppen durchgeführt worden sei und ca. 69 % weißer Abstammung seien.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

## 2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### 2.5.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Gesundheitszustand erhoben mit der VAS des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - FACT-Ga
- Nebenwirkungen
  - SUEs
  - schwere UEs, operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$
  - Abbruch wegen UEs
  - immunvermittelte SUEs
  - immunvermittelte schwere UEs
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 Q) weitere Endpunkte heranzieht.

#### 2.5.2.2 Ableitung eines Zusatznutzens nur aufgrund des großen Effekts beim Gesamtüberleben möglich

Wie in Abschnitt 2.4.2.2 dargelegt, sind die vom pU im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie CheckMate 649 inhaltlich unvollständig. 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.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben für Fragestellung 2 zum 3. Datenschnitt sind in der nachfolgenden Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17: Ergebnisse (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), Adenokarzinome des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs

| Studie<br>Endpunktkategorie<br>Endpunkt  | Nivolumab +<br>Chemotherapie<br>(FOLFOX oder<br>XELOX) |   | Chemotherapie<br>(FOLFOX oder<br>XELOX) |   | Nivolumab +<br>Chemotherapie<br>(FOLFOX oder<br>XELOX) vs.<br>Chemotherapie<br>(FOLFOX oder<br>XELOX)<br>HR [95 %-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> |
|--|--|---|---|---|---|
|  | N  | Mediane Zeit bis<br>zum Ereignis in<br>Monaten<br>[95 %-KI]<br>Patientinnen und<br>Patienten mit<br>Ereignis<br>n (%) | N                                       | Mediane Zeit bis<br>zum Ereignis in<br>Monaten<br>[95 %-KI]<br>Patientinnen und<br>Patienten mit<br>Ereignis<br>n (%) |   |
| <b>CheckMate 649<br/>(3. Datenschnitt)</b>   |  |   |   |   |   |
| <b>Mortalität</b>  |  |   |   |   |   |
| Gesamtüberleben  | 417  | 14,5 [13,1; 16,3]<br>319 (76,5)   | 420                                     | 11,1 [10,0; 12,5]<br>362 (86,2)   | 0,68 [0,59; 0,79];<br>< 0,001   |
| a. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils unstratifiziert  |  |   |   |   |   |
| FOLFOX: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; XELOX: Capecitabin + Oxaliplatin |  |   |   |   |   |

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 [21].

Es wird nicht davon ausgegangen, dass die Daten zum aktuellen Datenschnitt zu den übrigen Endpunkten unter Berücksichtigung der Ergebnisse zum 1. Datenschnitt (siehe ergänzend in Anhang C) 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 in Abschnitt 2.4.1 beschriebenen Unsicherheit hinsichtlich des Anteils von Patientinnen und Patienten mit HER2-negativen Tumoren reduziert, sodass maximal ein Anhaltspunkt abgeleitet werden kann.

### 2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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  $\geq$  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.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet – unabhängig von den unterschiedlichen Tumorentitäten – einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet. Auch bei getrennter Betrachtung der beiden Teilpopulationen ergäbe sich aus Sicht des pU in der Gesamtschau jeweils ein erheblicher Zusatznutzen.

### 2.6 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Fragestellung | Indikation  | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup>  | 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 <sup>c</sup>   | Zusatznutzen nicht belegt <sup>d</sup>                                   |
| 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"> <li>▪ Cisplatin in Kombination mit 5-Fluoruracil <math>\pm</math> Folinsäure</li> <li>oder</li> <li>▪ Cisplatin in Kombination mit Capecitabin</li> <li>oder</li> <li>▪ Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluoruracil <math>\pm</math> Folinsäure<sup>e</sup></li> <li>oder</li> <li>▪ Oxaliplatin in Kombination mit Capecitabin</li> <li>oder</li> <li>▪ 5-Fluorouracil <math>\pm</math> Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel<sup>f</sup> (nur für Patientinnen und Patienten in gutem Allgemeinzustand ohne relevante Komorbiditäten)</li> </ul> | Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen <sup>g</sup> |

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.

### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 Q, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 Q (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Der pU stellt die Karzinome des Magens, des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Nivolumab. Demnach ist Nivolumab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie für die Erstlinienbehandlung der HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus bei Erwachsenen indiziert, deren Tumoren PD-L1 (CPS  $\geq$  5) exprimieren [9].

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie und den daraus hervorgehenden Fragestellungen in 2 Patientengruppen:

- Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-negativen Adenokarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  5); Erstlinientherapie (Fragestellung 1)
- 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 (Fragestellung 2)

In der vorliegenden Bewertung wird auf Basis von Angaben des G-BA davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht resektablem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt.

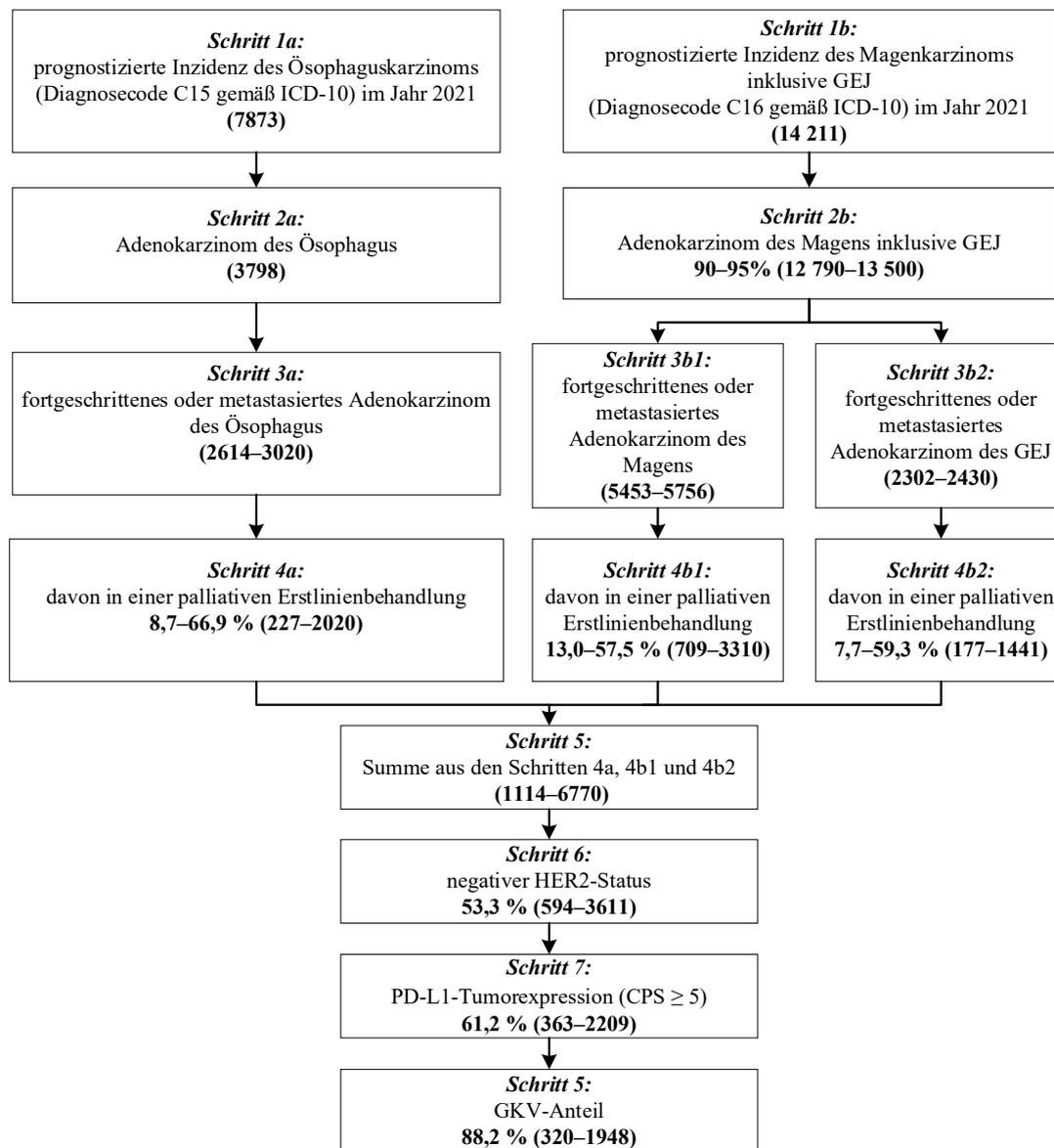
##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Laut pU ist die Prognose für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ungünstig. Aus diesem Grund bestehe für diese Patientinnen und Patienten ein hoher Bedarf an Arzneimitteln, die zu einer Verlängerung der Überlebenszeit bei akzeptablen Nebenwirkungen und zu einem Erhalt oder einer Verbesserung der Lebensqualität führen.

##### **3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

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. Die Herleitung der Zielpopulation basiert auf der Anzahl der Neuerkrankungen innerhalb eines Jahres.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

CPS: Combined Positive Score; GEJ: gastroösophagealer Übergang; GKV: gesetzliche Krankenversicherung;  
HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der  
Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; PD-L1: Programmed Death Ligand-1

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

### Schritt 1a: prognostizierte Inzidenz des Ösophaguskarzinoms im Jahr 2021

Der pU entnimmt zunächst der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) mit Datenstand vom 16.03.2021 [23] die geschlechtsspezifische Inzidenz des Ösophaguskarzinoms als rohe Rate pro 100 000 Einwohner in Deutschland für die

Jahre 2005 bis 2017. Für das Jahr 2020 entnimmt er die entsprechenden Angaben einer gemeinsamen Veröffentlichung des RKI und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. aus dem Jahr 2019 [24]. Die Angaben basieren auf dem Diagnosecode C15 (Bösartige Neubildung des Ösophagus) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10).

Anschließend prognostiziert der pU mittels linearer Regression für das Jahr 2021 eine Inzidenz des Ösophaguskarzinoms von 4,2 pro 100 000 Frauen und 14,8 pro 100 000 Männer in Deutschland.

Durch Multiplikation der Inzidenzraten mit den vom Statistischen Bundesamt für das Jahr 2021 durch das Schätzverfahren G1-L2-W2 vorausgerechneten Bevölkerungszahlen [25] prognostiziert der pU eine Inzidenz von 1762 Patientinnen und 6111 Patienten. Insgesamt ergibt sich somit in Summe eine Anzahl von 7873 neu an einem Ösophaguskarzinom erkrankten Patientinnen und Patienten.

### **Schritt 1b: prognostizierte Inzidenz des Magenkarzinoms inklusive gastroösophagealer Übergang im Jahr 2021**

Das Vorgehen des pU zu diesem Schritt entspricht dem Vorgehen zu Schritt 1a, wobei der pU die Angaben für die Inzidenz des Magenkarzinoms (Diagnosecode C16 [Bösartige Neubildung des Magens] gemäß ICD-10) erst ab dem Jahr 2013 berücksichtigt [23,24]. Der Diagnosecode C16.0 (Bösartige Neubildung: Kardia), den der pU ab Herleitungsschritt 3b zur Operationalisierung der Karzinome des gastroösophagealen Übergangs heranzieht, ist unter den Magenkarzinomen (C16) subsumiert.

Der pU prognostiziert mittels linearer Regression für das Jahr 2021 eine Inzidenz des Magenkarzinoms von 12,4 pro 100 000 Frauen und 21,7 pro 100 000 Männer in Deutschland und somit analog zur Hochrechnung in Schritt 1a eine Anzahl von 14 211 Patientinnen und Patienten (5254 Frauen und 8957 Männer), die neu an einem Magenkarzinom inklusive Karzinome des gastroösophagealen Übergangs erkranken.

### **Schritt 2a: Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus**

Einer Auswertung des ZfKD (Datenjahr 2015 bis 2016) entnimmt der pU Angaben zum histologischen Typ bei Ösophaguskarzinomen [26]. Der pU schließt für die Berechnung sämtliche Patientinnen und Patienten ein, bei denen Angaben zum histologischen Typ des Karzinoms verfügbar sind. Daraus ermittelt er einen Anteil für das Adenokarzinom bei Frauen von 36,6 % und bei Männern von 51,6 %. Anschließend multipliziert er den jeweiligen Anteilswert mit der zugehörigen Anzahl an Patientinnen bzw. Patienten aus Schritt 1a und ermittelt so eine Anzahl von 3798 Patientinnen und Patienten (644 Frauen und 3154 Männer).

**Schritt 2b: Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Magens inklusive gastroösophagealer Übergang**

Der pU stützt sich auf Angaben der American Cancer Society, denen zufolge 90 % bis 95 % der Magenkarzinome Adenokarzinome seien [27]. Der pU gibt an, dass der G-BA diese Spanne bereits im Nutzenbewertungsverfahren zu Ramucirumab (Behandlung des fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs) aus dem Jahr 2015 [28] herangezogen hat. Er multipliziert die Anteilspanne mit der Anzahl an Patientinnen bzw. Patienten aus Schritt 1b und ermittelt für die Untergrenze eine Anzahl von 12 790 Patientinnen und Patienten (4729 Frauen und 8061 Männer) sowie für die Obergrenze eine Anzahl von 13 500 Patientinnen und Patienten (4991 Frauen und 8509 Männer).

**Schritt 3a: fortgeschrittenes oder metastasiertes Adenokarzinom des Ösophagus**

Der pU greift erneut auf die gemeinsame Veröffentlichung des RKI und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. aus dem Jahr 2019 [24] zurück und entnimmt für das Ösophaguskarzinom geschlechtsspezifische Angaben zur Stadienverteilung gemäß der Stadieneinteilung nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC) bei Erstdiagnose. Die im RKI-Bericht enthaltenen Stadien beruhen auf den Angaben zu Primärtumor, Lymphknotenstatus und Fernmetastasierung (TNM) gemäß der 7. Auflage der Klassifikation maligner Tumoren. Für das fortgeschrittene oder metastasierte Stadium berücksichtigt er die Angaben zum Stadium III und IV, woraus sich Anteilswerte in Höhe von 68 % bei Frauen und 69 % bei Männern ergeben. Der pU legt diese geschlechtsspezifischen Anteile jeweils als Untergrenze einer Spanne fest.

Für die Obergrenze zieht der pU jeweils eine Registeranalyse der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) [29] heran, die auf Daten von 36 647 Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom, 18 058 Patientinnen und Patienten mit Karzinomen der Kardia und 62 944 Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom im Zeitraum der Jahre 2000 bis 2018 basiert. Der Registeranalyse ist dabei nicht zu entnehmen, welche TNM-Auflage der Analyse zugrunde gelegt wird. Aus einer Abbildung zur Verteilung von klinischen Stadien bei der Diagnose Adenokarzinom des Ösophagus, berechnet der pU für das Jahr 2018, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten im Stadium III und IV bei 79,5 % liegt. Diesen Anteilswert legt der pU sowohl für Frauen als auch für Männer als Obergrenze einer Spanne zu Schritt 3a fest.

Schließlich überträgt der pU die jeweiligen geschlechtsspezifischen Anteilswerte auf die geschlechtsspezifischen Fallzahlen aus Schritt 2a und ermittelt in der Summe eine Spanne von 2614 (438 Frauen und 2176 Männer) bis 3020 (512 Frauen und 2507 Männer) Patientinnen und Patienten für diesen Herleitungsschritt.

**Schritt 3b: fortgeschrittenes oder metastasiertes Adenokarzinom des Magens (3b1) oder des gastroösophagealen Übergangs (3b2)**

a) Zunächst entnimmt der pU analog zur Vorgehensweise in Schritt 3a die geschlechtsspezifischen Angaben zur Stadienverteilung gemäß UICC bei Erstdiagnose (7. Auflage der TNM-Klassifikation) für das Magenkarzinom [24]. Demnach setzt er einen Anteil von 61 % bei Frauen und 60 % bei Männern mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Magenkarzinom einschließlich gastroösophagealem Übergang für das Stadium III und IV an.

b) In einem weiteren Teilschritt ermittelt er die Anteilswerte für das Magenkarzinom (3b1) und Karzinome des gastroösophagealen Übergangs (3b2) innerhalb der Diagnosegruppe ICD-10 C16. Aus einer Auswertung des ZfKD [30] entnimmt der pU, dass der Anteil von Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs (operationalisiert über den Diagnosecode C16.0 [Bösartige Neubildung: Kardia]) 17 % bei Frauen und 37 % bei Männern an allen bösartigen Neubildungen des Magens (Diagnosecode C16) ausmacht. Im Umkehrschluss ermittelt der pU für das Magenkarzinom (Diagnosecode C16 ohne C16.0) einen Anteilswert von 83 % für Frauen und 63 % für Männer innerhalb der Diagnosegruppe ICD-10 C16.

Durch Multiplikation der geschlechtsspezifischen Anteilswerte aus beiden Teilschritten a) und b) sowie anschließender Übertragung auf die geschlechtsspezifischen Fälle aus Schritt 2b ermittelt der pU für das fortgeschrittene oder metastasierte Adenokarzinom

- des Magens in der Summe eine Anzahl von 5453 bis 5756 Patientinnen und Patienten (3b1) und
- des gastroösophagealen Übergangs in der Summe eine Anzahl von 2302 bis 2430 Patientinnen und Patienten (3b2).

**Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Ösophagus (4a), des Magens (4b1) oder des gastroösophagealen Übergangs (4b2) und mit einer palliativen Erstlinienbehandlung**

Für die Ermittlung des Anteils der jeweiligen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Karzinomen, die eine palliative Erstlinienbehandlung erhalten, zieht der pU die bereits in Schritt 3a genannte Registeranalyse [29] heran. Er stützt sich auf darin enthaltene Angaben zum Anteil verschiedener Therapien des fortgeschrittenen Tumorstadiums, die Patientinnen und Patienten im Diagnosejahr 2018 erhalten haben. Dabei geht er separat für die verschiedenen Lokalisationen folgendermaßen vor:

- Für die Untergrenze einer jeweiligen Spanne werden laut pU die Anteile der als palliativ bezeichneten Behandlungen „palliative Chemotherapie oder Radiotherapie“ und „palliative Operation + Chemotherapie oder Radiotherapie“ an allen Behandlungen, laut pU korrigiert um den Anteil der Kategorie „Chemotherapie oder Radiotherapie nicht anderweitig spezifiziert“, herangezogen.

- Für die Obergrenze einer jeweiligen Spanne werden hingegen die Anteile der 3 oben genannten Kategorien („palliative Chemotherapie oder Radiotherapie“, „palliative Operation + Chemotherapie oder Radiotherapie“ und „Chemotherapie oder Radiotherapie nicht anderweitig spezifiziert“) addiert.

Basierend auf dieser Vorgehensweise lassen sich laut pU unabhängig vom Geschlecht folgende Spannen für den Anteil der Patientinnen und Patienten der 3 Tumorlokalisationen ermitteln, die eine systemische palliative Erstlinienbehandlung erhalten:

- Adenokarzinome des Ösophagus: 8,7 % bis 66,9 % (4a)
- Adenokarzinome des Magens: 13 % bis 57,5 % (4b1)
- Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs: 7,7 % bis 59,3 % (4b2)

Im Anschluss überträgt der pU die jeweiligen Spannen auf die entsprechenden Anzahlen der verschiedenen Tumorlokalisationen aus Schritt 3. Es ergibt sich eine Anzahl von 227 bis 2020 Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus (4a), 709 bis 3310 Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Magens (4b1) und 177 bis 1441 Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs (4b2), die eine systemische palliative Erstlinienbehandlung erhalten.

#### **Schritt 5: Summe der Ergebnisse aus den Schritten 4a, 4b1 und 4b2**

Der pU bildet die Summe aus den Patientenzahlen der Schritte 4a, 4b1 und 4b2. Er gibt somit eine Anzahl von 1114 bis 6770 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus an, die eine systemische palliative Erstlinientherapie erhalten.

#### **Schritt 6: Patientinnen und Patienten mit negativem HER2-Status**

Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit negativem HER2-Status entnimmt der pU einer niederländischen populationsbasierten Kohortenstudie [18]. Hierbei wurden Daten basierend auf Angaben des niederländischen Krebs- und Pathologieregisters von 2010 bis 2016 gesammelt. Die Untersuchung bezieht sich auf Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Ösophagus, des Magens und des gastroösophagealen Übergangs, die eine palliative systemische Behandlung erhielten. Der pU legt Angaben der Diagnosejahre 2015 bis 2016 zugrunde, aus denen sich Informationen zu 735 Patientinnen und Patienten hinsichtlich der Testung des HER2-Status entnehmen lassen. Von den 735 Patientinnen und Patienten, lag bei 53,3 % (n = 392) ein negatives HER2-Testergebnis und bei 16,1 % (n = 118) ein positives HER2-Testergebnis vor. Außerdem ergab die Studie, dass bei 20,1 % (n = 148) keine Testung erfolgte und bei 10,5 % (n = 77) trotz Test der HER2-Status unbekannt blieb.

Insgesamt überträgt er die 53,3 % auf die Spanne in Schritt 5 und ermittelt so eine Anzahl von 594 bis 3611 Patientinnen und Patienten, bei denen ein negativer HER2-Status vorliegt.

**Schritt 7: Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Tumorexpression (CPS  $\geq$  5)**

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit PD-L1 CPS  $\geq$  5 legt der pU seine Zulassungsstudie CA209-649 [3] zugrunde. Laut pU wiesen von den 1561 Patientinnen und Patienten mit quantifizierbarem PD-L1 CPS zu Studienbeginn 955 Patientinnen und Patienten einen PD-L1 CPS  $\geq$  5 auf. Dies entspricht einem Anteilswert von 61,2 % und wird vom pU für seine weiteren Berechnungen veranschlagt. Übertragen auf die Anzahlen in Schritt 6 ergeben sich 363 bis 2209 Patientinnen und Patienten mit PD-L1 CPS  $\geq$  5.

**Schritt 8: Patientinnen und Patienten in der GKV**

Der pU ermittelt einen GKV-Anteil von 88,2 % [31,32]. Wird dieser Anteil auf die Angaben in Schritt 7 übertragen, so ergibt sich eine Spanne von 320 bis 1948 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

**Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch weitestgehend nachvollziehbar. Im Folgenden werden die kritischen Aspekte zur Herleitung der Zielpopulation näher erläutert.

Der pU berücksichtigt in seiner Berechnung ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einer Neuerkrankung im Betrachtungsjahr, da es laut pU unwahrscheinlich ist, dass in den Vorjahren erkrankte Patientinnen und Patienten noch keine Erstlinientherapie erhalten haben. Aus der Zulassungsstudie [3] ist allerdings zu entnehmen, dass eingeschlossene Patientinnen und Patienten unter bestimmten Bedingungen eine vorherige adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie, Radiotherapie sowie eine definitive Radiochemotherapie für die lokal fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben konnten. Daraus lässt sich schließen, dass Patientinnen und Patienten, die bereits zuvor eine Behandlung in einem früheren Stadium erhalten haben, für eine Therapie mit Nivolumab infrage kommen, sofern sie einen Progress erleiden und für das fortgeschrittene bzw. metastasierte Stadium einer Therapie bedürfen.

***Zu Schritt 1: prognostizierte Inzidenz des Ösophaguskarzinoms (1a) bzw. des Magenkarzinoms inklusive gastroösophagealer Übergang (1b)***

Der pU geht für die Inzidenz des Jahres 2021 von 7873 Neuerkrankungen am Ösophaguskarzinom und 14 211 Neuerkrankungen am Magenkarzinom inklusive gastroösophagealer Übergang aus. Der neusten Version der gemeinsamen Veröffentlichung des RKI und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. („Krebs in Deutschland für 2017/2018“ [33]) sind Prognosen für das Jahr 2022 zu entnehmen. Die Prognose für das Ösophaguskarzinom (8300 Neuerkrankungen) liegt höher als die vom pU angenommene Inzidenz, während die Prognose für das Magenkarzinom (14 100 Neuerkrankungen) in der Größenordnung der vom pU ermittelten Inzidenz liegt.

***Zu Schritt 2b: Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Magens inklusive gastroösophagealer Übergang***

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs legt der pU eine Spanne für beide Tumorlokalisationen zugrunde. Aus der in Schritt 4 herangezogenen Registeranalyse [29] lassen sich jedoch unterschiedliche Anteilswerte des Adenokarzinoms in Abhängigkeit der Tumorlokalisation für das Jahr 2018 entnehmen. Bei einer gemeinsamen Betrachtung von Karzinomen des Magens und des gastroösophagealen Übergangs ergibt sich demnach eine Unsicherheit, da die Histologieverteilung der jeweiligen Tumorlokalisation unterschiedlich hoch ausgeprägt sein kann.

***Zu Schritt 3: fortgeschrittenes oder metastasiertes Adenokarzinom des Ösophagus (3a) oder des Magens inklusive gastroösophagealer Übergang (3b)***

Zur Ermittlung des Anteils fortgeschrittener oder metastasierter Fälle legt der pU unter anderem die gemeinsame Veröffentlichung des RKI und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. aus dem Jahr 2019 [24] zugrunde. Mit Bezug auf Ösophagus- und Magenkarzinome liegt gemäß der RKI-Daten ein hoher Anteil von Fällen mit unbekanntem Stadium vor [24], die der pU bei der Ermittlung der angesetzten Anteilswerte nicht mit einbezieht. Es besteht Unsicherheit inwieweit die Stadienverteilung auf Grundlage der Fälle mit bekanntem Stadium für die Gesamtheit aller Fälle aussagekräftig ist.

***Zu Schritt 3b: fortgeschrittenes oder metastasiertes Adenokarzinom des Magens (3b1) oder des gastroösophagealen Übergangs (3b2)***

Um Angaben zum Anteil der Karzinome des gastroösophagealen Übergangs (C16.0) an allen Magenkarzinomen (C16) machen zu können, legt der pU eine Auswertung des ZfKD [30] über die Verteilung der bösartigen Neubildungen des Magens nach Lokalisation zugrunde. In der Auswertung lässt sich ein Anteil mit der Codierung C16.9 (Bösartige Neubildung: Magen, nicht näher bezeichnet) entnehmen, welcher bei Frauen 26 % und bei Männern 20 % ausmacht. Für den Anteil bösartiger Neubildungen der Kardia (3b2) als auch für den vom pU im Umkehrschluss zugrunde gelegten Anteilswert der Magenkarzinome (3b1) ist von einer Unsicherheit auszugehen, da unklar ist, wie die jeweiligen Anteilswerte ausfallen würden, wenn sich die Fälle mit der Codierung C16.9 stattdessen spezifischen Diagnosecodes zuordnen ließen.

***Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Ösophagus (4a), des Magens (4b1) oder des gastroösophagealen Übergangs (4b2) und mit einer palliativen Erstlinienbehandlung***

Für das relevante Kriterium „nicht kurativ behandelbares Karzinom“ laut Fragestellung 1 und 2 ist eine getrennte Betrachtung nach Tumorstadium erforderlich:

- Die Patientengruppe mit einem fortgeschrittenen Karzinom sollte zusätzlich auf die relevante Population mit einem nicht kurativ (palliativ) behandelbaren Karzinom eingeschränkt werden.
- Die Patientengruppe mit einem metastasierten Karzinom wird in der Regel palliativ behandelt [34,35], sodass eine Unterscheidung nach einer kurativen oder palliativen Therapie nicht getroffen werden muss.

Die Übertragung des ermittelten Anteilswertes des pU auf beide Patientengruppen führt zu einer Unterschätzung der Zielpopulation. Zudem geht aus der Registeranalyse nicht eindeutig hervor, ob sich die Angaben ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung oder auch auf solche mit metastasierter Erkrankung beziehen. In diesem Zusammenhang ist ebenfalls der hohe Anteil der Gruppe „Chemotherapie oder Radiotherapie nicht anderweitig spezifiziert“ hervorzuheben, der sich in der zugrunde gelegten breiten Spanne widerspiegelt.

Insgesamt findet in diesem Herleitungsschritt eine zu starke Einschränkung der Zielpopulation statt.

#### ***Zu Schritt 6: Patientinnen und Patienten mit negativem HER2-Status***

Für die Anteilsermittlung des negativen HER2-Status schließt der pU auch Patientinnen und Patienten ein, bei denen der HER2-Status nicht getestet wurde oder trotz Testung der HER2-Status unbekannt blieb. Eine angemessenere Annäherung zur Ermittlung eines Anteilswertes ist die Berechnung anhand der Patientenpopulation, bei der ein Testergebnis vorliegt. Dies führt zu einem wesentlich höheren Anteil eines negativen HER2-Status.

Zudem ist der vorgelegten Studie zu entnehmen, dass innerhalb der jeweiligen Tumorlokalisationen die Verteilung eines positiven oder negativen HER2-Status unterschiedlich ist. Vor dem Hintergrund, dass die Anteilswerte zum HER2-Status nicht nur zwischen den Lokalisationen, sondern auch in der Literatur variieren [19,36-38], könnten Spannen für die jeweiligen Anteilswerte der vorliegenden Unsicherheit besser Rechnung tragen.

#### ***Gesamtfazit***

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind unterschätzt. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung sind

- die zu starke Einschränkung der Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten, die auf Grundlage von Therapieanteilen aus dem Jahr 2018 eine palliative Erstlinienbehandlung erhalten (siehe Bewertung zu Schritt 4),
- ein zu geringer Anteil zum negativen HER2-Status (Schritt 6) und
- die Nichtberücksichtigung von Patientinnen und Patienten, die bereits eine Therapie in einem früheren Stadium erhalten haben und einen Progress erleiden.

Schließlich ist darauf hinzuweisen, dass sich die vom pU ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auf das gesamte Anwendungsbezieht bezieht. Angaben zu Patientenzahlen gesondert für die Fragestellung 1 und Fragestellung 2 liegen im Modul 3 Q nicht vor. Nur auf Grundlage der Fallzahlen in Schritt 3 lässt sich als Annäherung eine Verteilung von 25 % (Fragestellung 1) und 75 % (Fragestellung 2) errechnen. Diese Verteilung kann insbesondere vor dem Hintergrund bestehender Unsicherheiten in den erforderlichen Schritten 4 und 6 abweichen.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Für das Ösophaguskarzinom geht der pU bis zum Jahr 2026 von einer Zunahme der jährlichen rohen Rate pro 100 000 Einwohner sowohl für die Inzidenz (von 4,2 auf 4,5 für Frauen und von 14,8 auf 15,9 für Männer) als auch für die 5-Jahres-Prävalenz (von 7,5 auf 8,4 für Frauen und von 26,1 auf 28,1 für Männer) aus.

Für das Magenkarzinom geht der pU bis zum Jahr 2026 von einer Abnahme der jährlichen rohen Rate pro 100 000 Einwohner sowohl für die Inzidenz (von 12,4 auf 10,5 für Frauen und von 21,7 auf 19,9 für Männer) als auch für die 5-Jahres-Prävalenz (von 26,8 auf 22,6 für Frauen und von 47,7 auf 45,5 für Männer) aus.

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 19 in Verbindung mit Tabelle 20.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 Q, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 Q (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie festgelegt:

- Fragestellung 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
- Fragestellung 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):
  - Cisplatin in Kombination mit 5-FU  $\pm$  Folinsäure oder
  - Cisplatin in Kombination mit Capecitabin oder

- Oxaliplatin in Kombination mit 5-FU ± Folinsäure oder
- Oxaliplatin in Kombination mit Capecitabin oder
- 5-FU ± Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel (nur für Patientinnen und Patienten in gutem Allgemeinzustand ohne relevante Komorbiditäten)

### **Zu Fragestellung 1**

Laut Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Der pU macht für Fragestellung 1 Angaben zu den Kosten von zahlreichen Behandlungsoptionen, die im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe als geeignete Komparatoren erachtet werden. In der vorliegenden Bewertung werden nur die Kosten der Behandlungsoptionen bewertet, die gemäß den Fachinformationen explizit im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen sind. Dies betrifft die Option Cisplatin in Kombination mit 5-FU sowie unter Vorbehalt die Option infusionales 5-FU in Kombination mit Folinsäure und Cisplatin, da Folinsäure zwar nicht explizit für die Behandlung von Karzinomen des Ösophagus zugelassen ist, aber eine Zulassung in der zytotoxischen Therapie in Kombination mit 5-FU aufweist [11]. Für die anderen vom pU dargestellten Behandlungsoptionen zu Fragestellung 1 entfällt die Bewertung der Angaben zu den Kosten, da sie nicht explizit im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen oder verordnungsfähig sind.

Der pU macht zusätzlich Angaben zu den Kosten von Pembrolizumab in Kombination mit allen von ihm für diese Fragestellung vorgelegten fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapien. Diese Angaben werden nicht bewertet, da diese Kombinationstherapien mit Pembrolizumab im vorliegenden Verfahren nicht als geeigneter Komparator im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe genannt sind.

### **Zu Fragestellung 2**

Laut G-BA ist die Kombination infusionales 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin (FLO und FOLFOX) sowie die Kombination infusionales 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel (FLOT) von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.

Der pU liefert Kostenangaben zu allen Wirkstoffkombinationen bis auf Oxaliplatin in Kombination mit 5-FU (ohne Folinsäure) sowie 5-FU (ohne Folinsäure) in Kombination mit Oxaliplatin und Docetaxel.

Die Bewertung der Wirkstoffkombinationen für das Karzinom des gastroösophagealen Übergangs erfolgt vorbehaltlich, wenn diese Lokalisation nicht explizit neben dem Magenkarzinom in dem Anwendungsgebiet der jeweiligen Fachinformation aufgeführt ist.

Nivolumab wird gemäß der Fachinformation in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie angewendet [9]. Für die Kosten dieser Chemotherapie legt der pU dieselben Angaben aller der von ihm vorgelegten Optionen der zweckmäßigen

Vergleichstherapie zugrunde. Diese Angaben werden nachfolgend nicht gesondert bewertet, sondern ausschließlich im Rahmen der ausgewählten Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### 3.2.1 Behandlungsdauer

Sofern in den Fachinformationen keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Für folgende Therapien betrachtet der pU eine begrenzte Behandlungsdauer:

Für Cisplatin in der Kombination mit 5-FU (Fragestellung 1 und 2) geht der pU von einer begrenzten Behandlungsdauer von Cisplatin über 6 Zyklen aus (siehe dazu Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu Fragestellungen 1 und 2).

Nivolumab sollte gemäß Fachinformation in Kombination mit einer Chemotherapie bis zur Progression der Erkrankung, nicht akzeptabler Toxizität oder bis zu 24 Monate bei Patientinnen und Patienten ohne Progression der Erkrankung fortgesetzt werden [9]. Laut pU kann die Behandlung demnach bis zu 24 Monate betragen, sodass sich die Angaben maximal auf das 1. und 2. Behandlungsjahr beziehen, wobei die Behandlungen in den beiden Behandlungsjahren identisch sind.

#### ***Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Fragestellung 1:***

Für die Kombination 5-FU und Cisplatin legt der pU Angaben aus der Zulassungsstudie zu Pembrolizumab zugrunde, die Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Pembrolizumab [39] zu entnehmen sind. Gemäß der Fachinformation von 5-FU sind auch 4-wöchentliche Zyklen möglich [40]. Zudem können den Fachinformationen von 5-FU und Cisplatin keine begrenzte Behandlungsdauer entnommen werden.

Für die Kombination von 5-FU mit Cisplatin und Folinsäure sind den Fachinformationen keine Angaben zum Behandlungsmodus in dieser konkreten Kombination zu entnehmen [11,40,41]. Aus diesem Grund stützt sich der pU auf die Studie von Al-Batran et al. (2008) [42], die in der S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus im Abschnitt zur palliativen Erstlinientherapie der HER2-negativen Adenokarzinome zitiert wird [17]. Das vom pU zugrunde gelegte Behandlungsschema entspricht den Angaben der Studie, der zufolge 5-FU sowie Folinsäure wöchentlich und Cisplatin alle 2 Wochen parenteral für 6 Wochen verabreicht werden, jeweils gefolgt von einer 2-wöchigen Pause.

#### ***Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Fragestellung 2:***

5-FU als Bestandteil von etlichen Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für die Polychemotherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms zugelassen [40]. Der

Fachinformation ist zu entnehmen, dass die exakte Dosierung im Rahmen einer Polychemotherapie Behandlungsprotokollen zu entnehmen ist, die sich in der Therapie der jeweiligen Erkrankung als wirksam erwiesen haben [40]. Vor diesem Hintergrund greift der pU für die Behandlungsprotokolle der Kombinationstherapien der Fragestellung 2, die 5-FU einschließen, auf Protokolle aus Leitlinien bzw. Studien zurück.

Für 5-FU in Kombination mit Cisplatin ± Folinsäure, legt der pU für Fragestellung 2 analog die Behandlungsprotokolle zu Fragestellung 1 zugrunde [39,42]. Das Behandlungsprotokoll für 5-FU in Kombination mit Cisplatin (ohne Folinsäure) wird aus der Fachinformation von Pembrolizumab entnommen, welches zwar für Ösophaguskarzinome sowie Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs, aber nicht für Magenkarzinome zugelassen ist [39]. Auf Grundlage der Leitlinien des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) zum Magenkarzinom und Karzinomen des Ösophagus bzw. des gastroösophagealen Übergangs, ist auch ein anderes Behandlungsprotokoll möglich [14,15]. Unter Zugrundelegung dieses weiteren Behandlungsprotokolls würde die Anzahl der Behandlungstage abweichen.

Für 5-FU in Kombination mit Oxaliplatin und Folinsäure entsprechen die vom pU herangezogenen Behandlungsprotokolle den Studien Al-Batran et al. (2008) [42] (FLO-Regime) bzw. Enzinger et al. 2016 [43] (FOLFOX-Regime). Auf diese Studien wird auch in relevanten Leitlinien verwiesen [14,15].

Für 5-FU in Kombination mit Folinsäure, Oxaliplatin und Docetaxel entspricht das vom pU angenommene Behandlungsprotokoll den Angaben einer weiteren Studie von Al-Batran et al. (2008) [44]. Diese wird u. a. in der S3-Leitlinie zum Magenkarzinom zitiert [16]. Für 5-FU in Kombination mit Folinsäure, Oxaliplatin und Docetaxel ist der Studie von Al-Batran (2008) [44] zu entnehmen, dass eine Verabreichung dieser Kombination über mehr als 8 Zyklen in der Studie nur unter bestimmten Voraussetzungen zulässig war. Unter Annahme von nur 8 Behandlungszyklen würde sich eine geringere Anzahl von Behandlungstagen ergeben als vom pU angesetzt.

Für Capecitabin in Kombination mit Cisplatin entsprechen die Angaben des pU dem Behandlungsprotokoll aus der Studie Kang et al. 2009 [45]. Das dort verwendete Behandlungsprotokoll wird auch in Abschnitt 5.1. der Fachinformation von Capecitabin [46] genannt.

Der Fachinformation von Capecitabin ist zu entnehmen, dass Capecitabin auch in Kombination mit Oxaliplatin zur Behandlung des fortgeschrittenen Magenkarzinoms angewendet wurde [46]. Da dort jedoch kein entsprechendes Behandlungsprotokoll zu entnehmen ist, verweist der pU auf die Studie Kim et al. (2012) [47], die auch in relevanten Leitlinien zitiert wird [14,15]. Seine Angaben entsprechen dem Behandlungsprotokoll der genannten Studie.

### 3.2.2 Verbrauch

Die empfohlene Dosis von Nivolumab gemäß Fachinformation [9] beträgt entweder 360 mg alle 3 Wochen oder 240 mg alle 2 Wochen. Der pU ermittelt den Verbrauch für beide Dosierungen.

Für Wirkstoffe, deren Verbrauch sich nach der Körperoberfläche (KOF) richtet, veranschlagt der pU eine KOF von 1,9 m<sup>2</sup>. Dies entspricht der KOF, die sich aus der Anwendung der Du Bois-Formel [48] bei durchschnittlichen Körpermaßen für Erwachsene (77 kg, 172 cm) gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2017 [49] ergibt.

Auf dieser Basis entsprechen die Angaben des pU zum Verbrauch je Behandlung den im vorigen Abschnitt genannten Quellen [39,42-45,47] – mit folgenden Ausnahmen:

- Für Fragestellung 1 ist für Cisplatin keine Durchstechflasche zu je 100 mg zu veranschlagen, da die vom pU zugrunde gelegten Präparate nicht explizit für das Ösophaguskarzinom zugelassen sind [50,51]. Legt man ein Präparat zugrunde, welches explizit für die Indikation zugelassen ist [41] – welches allerdings nur mit Durchstechflaschen zu je 50 mg verfügbar ist – so ergibt sich pro Behandlungstag ein höherer Verbrauch an Durchstechflaschen.
- Der pU geht bei der Kombination von 5-FU mit Cisplatin (Fragestellung 1) für 5-FU von einer Dosierung von 800 mg/m<sup>2</sup> KOF pro Behandlungstag und für Cisplatin von einer Dosierung von 80 mg/m<sup>2</sup> KOF aus. Dies entspricht den Dosierungen der herangezogenen Zulassungsstudie [39], siehe Abschnitt 3.2.1. In der Fachinformation von 5-FU ist eine Dosierung von 1000 mg/m<sup>2</sup> KOF für 5-FU in der Kombination mit Cisplatin angegeben [40]. Dies führt aufgrund der Berechnungen inklusive Verwurf zu demselben Verbrauch wie bei der vom pU zugrunde gelegten geringeren Dosierung.
- Für 5-FU in den Kombinationstherapien 5-FU + Folinsäure + Cisplatin (Fragestellung 1 und 2) sowie 5-FU + Oxaliplatin + Folinsäure ± Docetaxel (Fragestellung 2) wird die Zieldosis mit einer wirtschaftlicheren Durchstechflasche zu 5000 mg anstelle von mehreren Durchstechflaschen (zu je 1000 mg), die der pU zugrunde gelegt hat, erreicht. Ferner liegt für Folinsäure bei diesen Therapien ebenfalls ein wirtschaftlicheres Präparat vor (Wirkstärke 400 mg, 5 Stück), welches mit einem geringeren Verwurf und niedrigeren Kosten einhergeht als vom pU dargestellt.

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Nivolumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.09.2021 wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben für die von ihm veranschlagten Packungen korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.09.2021 wieder. Dabei ist jedoch Folgendes zu beachten:

- Für Fragestellung 1 legt der pU Präparate für Cisplatin [50,51] zugrunde, welche nicht explizit für das Ösophaguskarzinom zugelassen sind. Berücksichtigt man ein zugelassenes Präparat für die Kombinationschemotherapie bei fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen [41], so ergeben sich höhere Arzneimittelkosten für Cisplatin.

- Die Arzneimittelkosten für 5-FU + Folinsäure + Cisplatin (Fragestellung 1 und 2), sowie für 5-FU + Oxaliplatin + Folinsäure ± Docetaxel (Fragestellung 2) sind überschätzt, da wirtschaftlichere Präparate für 5-FU (Wirkstärke 5000 mg, 5 Stück) sowie für Folinsäure (Wirkstärke 400 mg, 5 Stück) zur Verfügung stehen.

### 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt an, dass weder für Nivolumab, noch für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anzusetzen sind. Damit bleiben für alle Therapien weitere Kosten unberücksichtigt, wie beispielsweise für die Infusionstherapie, angemessene Hydratation und forcierte Diurese (bei Cisplatin) sowie die Überwachung verschiedener Laborparameter, die sich aus der Fachinformation ergeben [9,11,40,41,46,52,53].

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe veranschlagt der pU je Behandlung korrekt gemäß Hilfstaxe unter der Annahme, dass je Wirkstoff 1 Zubereitung pro Behandlungstag erfolgt.

### 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt bei einem 2-wöchigen Behandlungszyklus von Nivolumab Arzneimittelkosten in Höhe von 79 613,87 € sowie Kosten gemäß Hilfstaxe in Höhe von 1853,10 €. Bei einem 3-wöchigen Behandlungszyklus von Nivolumab ermittelt der pU hingegen Arzneimittelkosten in Höhe von 79 855,56 € sowie Kosten gemäß Hilfstaxe in Höhe von 1235,40 €.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten inklusive der Kosten für die unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien nach Fragestellungen findet sich in Tabelle 21 in Abschnitt 4.4.

Im Hinblick auf die berechneten Arzneimittelkosten ergeben sich die folgenden Bewertungen:

- Für Nivolumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie, sind die vom pU ausgewiesenen jährlichen Arzneimittelkosten für Nivolumab plausibel. Für die gesamten Arzneimittelkosten der Kombinationstherapie, gelten die Angaben analog zur Bewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Kosten von Nivolumab in Kombination mit der entsprechenden platin- und fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie sind zu addieren.
- Die Arzneimittelkosten, die der pU für Cisplatin in Kombination mit 5-FU (Fragestellung 1) berechnet, sind für das von ihm angenommene Dosierungsschema durch Verwendung eines nicht explizit zugelassenen Cisplatin-Präparates [50] unterschätzt. Die Verwendung des explizit zugelassenen Präparates [41] ist mit etwas höheren Kosten verbunden.
- Die vom pU für Cisplatin in Kombination mit 5-FU und Folinsäure (Fragestellung 1) ausgewiesenen Arzneimittelkosten sind – bei Berechnung auf Grundlage des Behandlungsschemas aus der Studie Al-Batran et al. (2008) [42] – insgesamt überschätzt.

Der pU legt für das Ösophaguskarzinom ein nicht explizit zugelassenes Cisplatin-Präparat [51] zugrunde und berechnet zudem zu hohe Kosten für Cisplatin, die sich auf Basis seiner Verbrauchsberechnung nicht nachvollziehen lassen. Ferner stehen für 5-FU und Folinsäure wirtschaftlichere Packungen zur Verfügung, die insgesamt mit geringeren Arzneimittelkosten einhergehen.

- Die Arzneimittelkosten für 5-FU + Oxaliplatin + Folinsäure ± Docetaxel (Fragestellung 2) sind auf Basis des vom pU angenommenen Behandlungsschemas [42,44] überschätzt, da für 5-FU und Folinsäure nicht das wirtschaftlichste Präparat zugrunde gelegt wird.
- Die Arzneimittelkosten, die der pU für Cisplatin in Kombination mit 5-FU und Folinsäure (Fragestellung 2) angibt, sind auf Basis des vom pU angenommenen Behandlungsschemas [42] überschätzt, da er zu hohe Kosten für Cisplatin veranschlagt, die sich auf Basis seiner Verbrauchsberechnung nicht nachvollziehen lassen. Außerdem stehen für 5-FU und Folinsäure wirtschaftlichere Packungen zur Verfügung.
- Für 5-FU in Kombination mit Cisplatin, Capecitabin in Kombination mit Oxaliplatin oder Cisplatin und für 5-FU in Kombination Oxaliplatin und Folinsäure (FOLFOX) (alle Fragestellung 2) sind die Arzneimittelkosten auf Basis des vom pU angenommenen Behandlungsschemas [39,43,45,47] plausibel. Allerdings ist für 5-FU in Kombination darauf hinzuweisen, dass die Angaben aus der Pembrolizumab-Zulassungsstudie (Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Pembrolizumab [39]) entnommen wurden, welches nicht explizit für das Magenkarzinom zugelassen ist. Auf Grundlage der Leitlinien des NCCN zum Magenkarzinom und Karzinomen des Ösophagus bzw. des gastroösophagealen Übergangs, ist auch ein anderes Behandlungsprotokoll möglich [14,15]. Unter Zugrundelegung dieses weiteren Behandlungsprotokolls ergeben sich abweichende Kosten.

Der pU gibt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Damit vernachlässigt er Kosten für Nivolumab und alle Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapien [9,11,40,41,46,52,53].

Für die vom pU angenommene Anzahl der Behandlungstage sind seine Angaben zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe plausibel.

### 3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass der künftige Einsatz von Nivolumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie durch die individuelle Patientenkonstitution und -präferenz zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung beeinflusst wird. Daten, die das Ausmaß dieser Faktoren beschreiben, liegen laut pU nicht vor. Er liefert Angaben zu Patientenpräferenzen, Kontraindikationen und Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse. Ferner geht er davon aus, dass die Behandlung mit Nivolumab sowohl im stationären als auch im ambulanten Bereich stattfindet.

Insgesamt sei laut pU eine belastbare Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile von Nivolumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie aufgrund einer Vielzahl von Einflussfaktoren auf den zukünftigen Einsatz vorhandener Therapieoptionen nicht möglich.

## **4 Zusammenfassung der Dossierbewertung**

### **4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete**

Nivolumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Nivolumab ist in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie für die Erstlinienbehandlung der HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus bei Erwachsenen indiziert, deren Tumoren PD-L1 (Combined Positive Score [CPS]  $\geq 5$ ) exprimieren.

### **4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab sind je nach Fragestellung unterschiedlich.

Tabelle 19 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 19: Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Fragestellung | Indikation  | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup>  | 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 <sup>c</sup>   | Zusatznutzen nicht belegt <sup>d</sup>                                   |
| 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"> <li>▪ Cisplatin in Kombination mit 5-Fluoruracil <math>\pm</math> Folinsäure</li> <li>oder</li> <li>▪ Cisplatin in Kombination mit Capecitabin</li> <li>oder</li> <li>▪ Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluoruracil <math>\pm</math> Folinsäure<sup>e</sup></li> <li>oder</li> <li>▪ Oxaliplatin in Kombination mit Capecitabin</li> <li>oder</li> <li>▪ 5-Fluorouracil <math>\pm</math> Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel<sup>f</sup> (nur für Patientinnen und Patienten in gutem Allgemeinzustand ohne relevante Komorbiditäten)</li> </ul> | Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen <sup>g</sup> |

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.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Bezeichnung der Patientengruppe   | Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup> | Kommentar   |
|--|---|--|---|
| Nivolumab <sup>b</sup>                                 | erwachsene Patientinnen und Patienten in der Erstlinienbehandlung der HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus, deren Tumoren PD-L1 (CPS $\geq$ 5) exprimieren, davon:                               | 320–1948   | Die Angaben des pU sind unterschätzt. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung sind <ul style="list-style-type: none"> <li>die zu starke Einschränkung der Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten, die auf Grundlage von Therapieanteilen aus dem Jahr 2018 eine palliative Erstlinienbehandlung erhalten (siehe Bewertung zu Schritt 4),</li> </ul>  |
|  | Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-negativen Adenokarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 5); Erstlinientherapie (Fragestellung 1)   | keine Angabe                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>ein zu geringer Anteil zum negativen HER2-Status (Schritt 6) und</li> <li>die Nichtberücksichtigung von Patientinnen und Patienten, die bereits eine Therapie in einem früheren Stadium erhalten haben und einen Progress erleiden.</li> </ul>   |
|  | 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 (Fragestellung 2) | keine Angabe                                       | Angaben zu Patientenzahlen gesondert für die Fragestellung 1 und Fragestellung 2 liegen im Modul 3 Q nicht vor. Nur auf Grundlage der Fallzahlen in Schritt 3 lässt sich als Annäherung eine Verteilung von 25 % (Fragestellung 1) und 75 % (Fragestellung 2) errechnen. Diese Verteilung kann insbesondere vor dem Hintergrund bestehender Unsicherheiten in den erforderlichen Schritten 4 und 6 abweichen. |

a. Angabe des pU

b. Nivolumab wird zur Erstlinienbehandlung in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie angewendet [9].

CPS: Combined Positive Score; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; PD-L1: Programmed-Cell-Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 21: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Patientengruppe   | Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>   | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup> | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € <sup>a</sup> | Jahres-therapie-kosten in € <sup>a</sup> | Kommentar  |
|--|---|--|---|---|--|--|
| Nivolumab<br>(2-wöchentlicher Zyklus)  | erwachsene Patientinnen und Patienten in der Erstlinienbehandlung der HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus, deren Tumoren PD-L1 (CPS $\geq$ 5) exprimieren, davon: | 79 613,87  | 0   | 1853,10   | 81 466,97 <sup>b</sup>                   | Die vom pU ausgewiesenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bleiben unberücksichtigt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.       |
| + fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie                        |   | siehe entsprechende Kostenangaben der zweckmäßigen Vergleichstherapien mit einem 2-wöchentlichen Zyklus <sup>c</sup> |   |   |  | Die Bewertung der Kosten der fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie sind den Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapien zu entnehmen, siehe dazu auch Fußnote c. |
| Nivolumab<br>(3-wöchentlicher Zyklus)  | erwachsene Patientinnen und Patienten in der Erstlinienbehandlung der HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus, deren Tumoren PD-L1 (CPS $\geq$ 5) exprimieren, davon: | 79 855,56  | 0   | 1235,40   | 81 090,96 <sup>b</sup>                   | Die vom pU ausgewiesenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bleiben unberücksichtigt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.       |
| + fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie                        |   | siehe entsprechende Kostenangaben der zweckmäßigen Vergleichstherapien mit einem 3-wöchentlichen Zyklus <sup>d</sup> |   |   |  | Die Bewertung der Kosten der fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie sind den Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapien zu entnehmen, siehe dazu auch Fußnote d. |

Tabelle 21: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Patientengruppe   | Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup> | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup> | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup> | Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup> | Kommentar  |
|--|---|--------------------------------------|---|--|---|--|
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>  |   |                                      |   |  |   |  |
| 5-FU + Cisplatin   | Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-negativen Adenokarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 5); Erstlinientherapie (Fragestellung 1) | 1941,19                              | 0   | 7533,00  | 9474,19                                 | Die Arzneimittelkosten, die der pU für Cisplatin in Kombination mit 5-FU (Fragestellung 1) berechnet, sind für das von ihm angenommene Dosierungsschema durch Verwendung eines nicht explizit zugelassenen Cisplatin-Präparates [50] unterschätzt. Die Verwendung des explizit zugelassenen Präparates [41] ist mit etwas höheren Kosten verbunden. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bleiben unberücksichtigt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.   |
| infusionales 5-FU + Folinsäure + Cisplatin   | Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-negativen Adenokarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 5); Erstlinientherapie (Fragestellung 1) | 10 764,56                            | 0   | 6259,50  | 17 024,06                               | Die vom pU für Cisplatin in Kombination mit 5-FU und Folinsäure (Fragestellung 1) ausgewiesenen Arzneimittelkosten sind – bei Berechnung auf Grundlage des Behandlungsschemas aus der Studie Al-Batran et al. (2008) [42] – insgesamt überschätzt. Der pU legt für das Ösophaguskarzinom ein nicht explizit zugelassenes Cisplatin-Präparat [51] zugrunde und berechnet zudem zu hohe Kosten für Cisplatin, die sich auf Basis seiner Verbrauchsberechnung nicht nachvollziehen lassen. Ferner stehen für 5-FU und Folinsäure wirtschaftlichere Packungen zur Verfügung, die insgesamt mit geringeren Arzneimittelkosten einhergehen. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bleiben unberücksichtigt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. |
| Capecitabin + Oxaliplatin  |   | 15 179,31                            | 0   | 1409,40  | 16 588,71                               | Die Bewertung der Angaben entfällt.  |
| Docetaxel + Cisplatin + infusionales 5-FU  |   | 22 491,41                            | 0   | 9865,80  | 32 357,21                               | Die Bewertung der Angaben entfällt.  |

Tabelle 21: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Patientengruppe  | Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup> | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup> | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € <sup>a</sup> | Jahres-therapie-kosten in € <sup>a</sup> | Kommentar                           |
|--|--|--------------------------------------|---|---|--|-------------------------------------|
| Epirubicin + Cisplatin + infusionales 5-FU   | Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-negativen Adenokarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 5); Erstlinientherapie (Fragestellung 1) | 9 165,53                             | 0   | 32 383,80   | 41 549,33                                | Die Bewertung der Angaben entfällt. |
| Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin   |  | 20 038,29                            | 0   | 2818,80   | 22 857,09                                | Die Bewertung der Angaben entfällt. |
| 5-FU + Oxaliplatin + Epirubicin  |  | 20 488,40                            | 0   | 32 383,80   | 52 872,20                                | Die Bewertung der Angaben entfällt. |
| Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin   |  | 8715,42                              | 0   | 2818,80   | 11 534,22                                | Die Bewertung der Angaben entfällt. |
| 5-FU + Oxaliplatin + Folinsäure (FLO)  |  | 15 401,93                            | 0   | 5246,10   | 20 648,03                                | Die Bewertung der Angaben entfällt. |
| infusionales 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel (FLOT)                        |  | 34 167,05                            | 0   | 7360,20   | 41 527,25                                | Die Bewertung der Angaben entfällt. |
| 5-FU + Oxaliplatin + Folinsäure (FOLFOX)   |  | 18 306,90                            | 0   | 7360,20   | 25 667,10                                | Die Bewertung der Angaben entfällt. |
| S-1 (Tegafur/ Gimeracil/Oteracil) + Cisplatin  |  | 7676,53                              | 0   | 486,00  | 8.162,53                                 | Die Bewertung der Angaben entfällt. |
| Capecitabin + Cisplatin  |  | 4349,55                              | 0   | 1409,40   | 5758,95                                  | Die Bewertung der Angaben entfällt. |

Tabelle 21: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Patientengruppe   | Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup> | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup> | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € <sup>a</sup> | Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup> | Kommentar  |
|--|---|--------------------------------------|---|---|---|--|
| Oxaliplatin + Capecitabin  | Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten,   | 15 179,31                            | 0   | 1409,40   | 16 588,71                               | Die Arzneimittelkosten sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe sind auf Basis des vom pU angenommenen Behandlungsschemas [47] plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bleiben unberücksichtigt.  |
| Oxaliplatin + 5-FU + Folinsäure (FLO)  | nicht kurativ behandelbaren, HER2-negativen Adenokarzinoms des Magens oder HER2-negativen                     | 15 401,93                            | 0   | 5246,10   | 20 648,03                               | Die Arzneimittelkosten sind auf Basis des vom pU angenommenen Behandlungsschemas [42] überschätzt, da für 5-FU und Folinsäure nicht das wirtschaftlichste Präparat zugrunde gelegt wird. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bleiben unberücksichtigt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.  |
| 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel <sup>e</sup> (FLOT)                        | Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 5); Erstlinientherapie | 34 167,05                            | 0   | 7360,20   | 41 527,25                               | Die Arzneimittelkosten sind auf Basis des vom pU angenommenen Behandlungsschemas [44] überschätzt, da für 5-FU und Folinsäure nicht das wirtschaftlichste Präparat zugrunde gelegt wird. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bleiben unberücksichtigt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.  |
| Cisplatin + 5-FU + Folinsäure  | (Fragestellung 2)   | 10 764,56                            | 0   | 6259,50   | 17 024,06                               | Die Arzneimittelkosten, die der pU für Cisplatin in Kombination mit 5-FU und Folinsäure (Fragestellung 2) angibt, sind auf Basis des vom pU angenommenen Behandlungsschemas [42] überschätzt, da er zu hohe Kosten für Cisplatin veranschlagt, die sich auf Basis seiner Verbrauchsberechnung nicht nachvollziehen lassen. Außerdem stehen für 5-FU und Folinsäure wirtschaftlichere Packungen zur Verfügung. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bleiben unberücksichtigt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. |
| Oxaliplatin + 5-FU + Folinsäure (FOLFOX)   |   | 18 306,90                            | 0   | 7360,20   | 25 667,10                               | Die Arzneimittelkosten sind auf Basis des vom pU angenommenen Behandlungsschemas [43] plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bleiben unberücksichtigt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.  |

Tabelle 21: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Patientengruppe  | Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup> | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup> | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € <sup>a</sup> | Jahres-therapie-kosten in € <sup>a</sup> | Kommentar   |
|--|--|--------------------------------------|---|---|--|---|
| Cisplatin + 5-FU   | Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-negativen Adenokarzinoms des Magens oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 5); | 1941,19                              | 0   | 7533,00   | 9474,19                                  | Die Arzneimittelkosten sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe sind auf Basis des vom pU angenommenen Behandlungsschemas [39] plausibel. Allerdings ist für 5-FU in Kombination darauf hinzuweisen, dass die Angaben aus der Pembrolizumab-Zulassungsstudie (Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Pembrolizumab [39]) entnommen wurden, welches nicht explizit für das Magenkarzinom zugelassen ist. Auf Grundlage der Leitlinien des NCCN zum Magenkarzinom und Karzinomen des Ösophagus bzw. des gastroösophagealen Übergangs, ist auch ein anderes Behandlungsprotokoll möglich [14,15]. Unter Zugrundelegung dieses weiteren Behandlungsprotokolls ergeben sich abweichende Kosten. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bleiben unberücksichtigt. |
| Cisplatin + Capecitabin  | Erstlinientherapie (Fragestellung 2)   | 4349,55                              | 0   | 1409,40   | 5758,95                                  | Die Arzneimittelkosten sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe sind auf Basis des vom pU angenommenen Behandlungsschemas [45] plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bleiben unberücksichtigt.   |

a. Angaben des pU  
b. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU  
c. Regime mit 2-wöchentlichen Zyklen für Adenokarzinom des Ösophagus (Fragestellung 1): 5-FU + Folinsäure + Cisplatin; Regime mit 2-wöchigen Zyklen für Adenokarzinom des Magens oder GEJ (Fragestellung 2): 5-FU + Folinsäure + Cisplatin, FLO, FLOT und FOLFOX  
d. Regime mit 3-wöchentlichen Zyklen für Adenokarzinom des Ösophagus (Fragestellung 1): 5-FU + Cisplatin; Regime mit 3-wöchigen Zyklen für Adenokarzinom des Magens oder GEJ (Fragestellung 2): 5-FU + Cisplatin, Capecitabin + Oxaliplatin und Capecitabin + Cisplatin  
e. nur für Patientinnen und Patienten in gutem Allgemeinzustand ohne relevante Komorbiditäten

CPS: Combined Positive Score; 5-FU: 5-Fluorouracil; FLO: 5-FU + Oxaliplatin + Folinsäure; FLOT: 5-FU + Oxaliplatin + Folinsäure + Docetaxel; FOLFOX: modifiziertes 5-FU + Oxaliplatin + Folinsäure; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; PD-L1: Programmed-Cell-Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer

#### 4.5 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.

*„In der aktuellen Fachinformation für OPDIVO sind folgende Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung genannt:*

*Die Behandlung muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.*

*Die Patienten sollten basierend auf einer mittels validierten Tests bestätigten PD-L1-Tumorexpression ( $CPS \geq 5$ ) identifiziert werden. Dabei ist für die Beurteilung des PD-L1-Status eine gut validierte und robuste Methode zu verwenden.*

*Die Zubereitung sollte, besonders im Hinblick auf die Asepsis, durch geschultes Personal im Einklang mit den Richtlinien zur guten Herstellungspraxis durchgeführt werden.*

*Nivolumab darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden. Die Nivolumab-Infusion sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über dieselbe intravenöse Infusionsleitung infundiert werden. Wenn Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie angewendet wird, soll Nivolumab zuerst gegeben werden, gefolgt von Chemotherapie am gleichen Tag.*

*Die Patienten müssen während der Behandlung auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen (imNW) beobachtet werden. In der Fachinformation sind spezifische Richtlinien zur Behandlung von imNW empfohlen, ebenso sind Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender imNW beschrieben. Die meisten imNW verbesserten sich oder verschwanden bei geeignetem Nebenwirkungsmanagement.*

*Für Kinder und Jugendliche, ältere Menschen, Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, Patienten mit unbehandelten Hirnmetastasen, Patienten mit einer aktiven Autoimmunerkrankung, Patienten mit systemischer Immunsuppression, Patienten mit einer kontrollierten Natriumdiät sowie schwangere und stillende Frauen fasst die Fachinformation besondere (Warn-)Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung zusammen.*

*Die Bedingungen und Einschränkungen für die Abgabe und die sichere und wirksame Anwendung von Nivolumab sind in der Anlage II der Summary of Product Characteristics (SmPC) beschrieben. BMS setzt als zusätzliches Kommunikationsmaterial zur Risikominimierung entsprechend den Anforderungen der Zulassungsbehörde die Patientenkarte ein. Die Patientenkarte enthält die Beschreibung wichtiger Anzeichen bzw. Symptome, bei denen der behandelnde Arzt sofort zu kontaktieren ist. Des Weiteren enthält die Patientenkarte die Kontaktdaten des behandelnden Arztes sowie einen Hinweis für andere Ärzte, dass der Patient mit Nivolumab behandelt wird.“*

## 5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Bristol Myers Squibb. A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab in Combination with Oxaliplatin Plus Fluoropyrimidine versus Oxaliplatin Plus Fluoropyrimidine in Subjects with Previously Untreated Advanced or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer; study CA209649; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.
4. Bristol Myers Squibb. Nivolumab (BMS-936558) in Combination with Chemotherapy; study CA209649; Ad Hoc Report [unveröffentlicht]. 2021.
5. Bristol-Myers Squibb. Efficacy Study of Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Plus Chemotherapy Against Chemotherapy in Stomach Cancer or Stomach/Esophagus Junction Cancer [online]. 2021 [Zugriff: 01.02.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02872116>.
6. Bristol-Myers Squibb. A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Nivolumab plus Ipilimumab or Nivolumab in Combination with Oxaliplatin plus Fluoropyrimidine versus Oxaliplatin plus Fluoropyrimidine in Subjects with Previously Untreated Advanced or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer [online]. [Zugriff: 10.12.2021]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-001018-76](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001018-76).
7. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2021; 398: 27-40. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00797-2](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00797-2).
8. European Medicines Agency. Assessment report. OPDIVO; nivolumab; Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0096; 16.09.2021 [online]. 2021. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo>.
9. Bristol Myers Squibb. OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 20.01.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
10. Medac. Capecitabin medac 150/500 mg Filmtabletten [online]. 2021 [Zugriff: 26.11.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

11. Pfizer. Fachinformation Leucovorin 10 mg/ml Lösung zur Injektion/Infusion. Stand: Mai 2021 [online]. 2021. URL: <https://www.fachinfo.de>.
12. Sanofi Genzyme. ELOXATIN 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2019 [Zugriff: 26.11.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
13. Ribosepharm. Ribofluor [online]. 2017 [Zugriff: 26.11.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
14. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Gastric Cancer, Version 5.2021 [online]. 2021. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/gastric.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf).
15. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Version 4.2021 [online]. 2021. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/esophageal.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf).
16. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe. S3-Leitlinie Magenkarzinom - Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs, Langversion 2.0. Stand: August 2019 [online]. 2019. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-0091\\_S3\\_Magenkarzinom\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Adenokarzinome\\_oesophagogastraler\\_Uebergang\\_2019-12.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0091_S3_Magenkarzinom_Diagnostik_Therapie_Adenokarzinome_oesophagogastraler_Uebergang_2019-12.pdf).
17. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie; Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus; Langversion 3.0; Oktober 2021; AWMF Registernummer: 021/023OL [online]. 2021 [Zugriff: 18.02.2022]. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oesophaguskarzinom/>.
18. Dijksterhuis WPM, Verhoeven RHA, Meijer SL et al. Increased assessment of HER2 in metastatic gastroesophageal cancer patients: a nationwide population-based cohort study. *Gastric Cancer* 2020; 23: 579-590. <https://dx.doi.org/10.1007/s10120-020-01039-7>.
19. Baretton G, Kreipe HH, Schirmacher P et al. HER2 testing in gastric cancer diagnosis: insights on variables influencing HER2-positivity from a large, multicenter, observational study in Germany. *Virchows Arch* 2019; 474: 551-560. <https://dx.doi.org/10.1007/s00428-019-02541-9>.
20. Langer R, Rauser S, Feith M et al. Assessment of ErbB2 (Her2) in oesophageal adenocarcinomas: summary of a revised immunohistochemical evaluation system, bright field double in situ hybridisation and fluorescence in situ hybridisation. *Mod Pathol* 2011; 24(7): 908-916. <https://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2011.52>.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-6-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf).

22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4; Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019 [online]. 2019 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4825/2019-02-21\\_An12\\_6\\_Modul4.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4825/2019-02-21_An12_6_Modul4.pdf).
23. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage; Datenstand: 16.03.2021 [online]. 2021. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html).
24. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2015/2016 [online]. 2020 [Zugriff: 26.07.2021]. URL: [https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/6012.3/krebs\\_in\\_deutschland\\_2019\\_2.pdf](https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/6012.3/krebs_in_deutschland_2019_2.pdf).
25. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060. Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Hauptvarianten 1 bis 9 vom 27.06.2019 [online]. 2019. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf?__blob=publicationFile).
26. Robert Koch Institut. Speiseröhrenkrebs (Ösophaguskarzinom). Stand: 14.04.2021 [online]. 2021. URL: <https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Speiseroehrenkrebs/speiseroehrenkrebs.html>.
27. American Cancer Society. About Stomach Cancer. Last Revised: January 22, 2021 [online]. 2021. URL: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8838.00.pdf>.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ramucirumab vom 16. Juli 2015 [online]. 2015. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3275/2015-07-16\\_AM-RL-XII\\_Ramucirumab\\_2015-02-01-D-150\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3275/2015-07-16_AM-RL-XII_Ramucirumab_2015-02-01-D-150_TrG.pdf).
29. Hummel R. 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020; Versorgungssituation beim Magen- und Ösophaguskarzinom [online]. 2020. URL: [https://www.adt-netzwerk.de/forschung\\_mit\\_krebsregisterdaten/qualitaetskonferenzen/allgemein/bisherige\\_auswertungen/8\\_boqk\\_2020/thumb.php?pdf&b=L3BkZi9RdWFsaXTDpHRza29uZmVvZW56LzIwMjAvVVBQRVJHSSBES0sgMjAyMC5wZGY%3D](https://www.adt-netzwerk.de/forschung_mit_krebsregisterdaten/qualitaetskonferenzen/allgemein/bisherige_auswertungen/8_boqk_2020/thumb.php?pdf&b=L3BkZi9RdWFsaXTDpHRza29uZmVvZW56LzIwMjAvVVBQRVJHSSBES0sgMjAyMC5wZGY%3D).
30. Robert Koch Institut. Magenkrebs (Magenkarzinom). Stand: 14.04.2021 [online]. 2021. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Magenkrebs/magenkrebs\\_inhalt.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Magenkrebs/magenkrebs_inhalt.html).

31. Bundesministerium für Gesundheit. Mitglieder und Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV), Statistik über Versicherte, gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart (Stichtag: 1. Juli des jeweiligen Jahres), Mitgliederstatistik KM6 [online]. 2021. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>.
32. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand, Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2021, Bevölkerungsstand am 30.06.2021. Stand: 1. Oktober 2021 [online]. 2021. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2021.html?view=main%5bPrint%5d>.
33. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2017/2018 [online]. 2021 [Zugriff: 07.12.2021]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2021/krebs\\_in\\_deutschland\\_2021.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?__blob=publicationFile).
34. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Onkopedia Leitlinien Ösophaguskarzinom. Stand: April 2021 [online]. 2021. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom>.
35. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Onkopedia Leitlinien Magenkarzinom. Stand: März 2021 [online]. 2021. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom>.
36. Abrahao-Machado LF, Scapulatempo-Neto C. HER2 testing in gastric cancer: An update. World J Gastroenterol 2016; 22: 4619-4625. <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v22.i19.4619>.
37. Gowryshankar A, Nagaraja V, Eslick GD. HER2 status in Barrett's esophagus & esophageal cancer: a meta analysis. J Gastrointest Oncol 2014; 5: 25-35. <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2078-6891.2013.039>.
38. Van Cutsem E, Bang YJ, Feng-Yi F et al. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer. Gastric Cancer 2015; 18: 476-484. <https://dx.doi.org/10.1007/s10120-014-0402-y>.
39. Msd. Fachinformation KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2021 [online]. 2021. URL: <https://www.fachinfo.de>.
40. Bendalis. Fachinformation BENDA-5 FU 50 mg/ml Injektionslösung. Stand: November 2020 [online]. 2020. URL: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
41. Ribosepharm. Fachinformation Cisplatin-Lösung Ribosepharm. Stand: Dezember 2018 [online]. 2018. URL: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.

42. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1435-1442. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2007.13.9378>.
43. Enzinger PC, Burtness BA, Niedzwiecki D et al. CALGB 80403 (Alliance)/E1206: A Randomized Phase II Study of Three Chemotherapy Regimens Plus Cetuximab in Metastatic Esophageal and Gastroesophageal Junction Cancers. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2736-2742. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2015.65.5092>.
44. Al-Batran SE, Hartmann JT, Hofheinz R et al. Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol* 2008; 19: 1882-1887. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdn403>.
45. Kang YK, Kang WK, Shin DB et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009; 20: 666-673. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdn717>.
46. Roche. Fachinformation Xeloda 150/500 mg. Stand: Juli 2021 [online]. 2021. URL: <https://www.fachinfo.de>.
47. Kim GM, Jeung HC, Rha SY et al. A randomized phase II trial of S-1-oxaliplatin versus capecitabine–oxaliplatin in advanced gastric cancer. *Eur J Cancer* 2012; 48: 518-526.
48. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition* 1989; 5: 303-311.
49. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=4](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4).
50. Hexal. Cisplatin NeoCorp 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2020. URL: [https://www.cgm.com/deu\\_de/produkte/apotheke/lauer-taxa.html](https://www.cgm.com/deu_de/produkte/apotheke/lauer-taxa.html).
51. Accord. Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2015. URL: [https://www.cgm.com/deu\\_de/produkte/apotheke/lauer-taxa.html](https://www.cgm.com/deu_de/produkte/apotheke/lauer-taxa.html).
52. Sanofi. Fachinformation TAXOTERE 20 mg/1 ml, TAXOTERE 80 mg/4 ml, TAXOTERE 160 mg/8 ml. Stand: April 2020 [online]. 2020. URL: <https://www.fachinfo.de>.
53. Accord. Fachinformation Oxaliplatin Accord 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2019 [online]. 2019. URL: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.

**Anhang A Suchstrategien**

## Studienregister

**1. ClinicalTrials.gov***Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

| Suchstrategie   |
|---|
| (nivolumab OR BMS-936558 OR MDX-1106 OR ONO-4538) AND (esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR esophago OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR oesophago OR gastroesophageal OR gastro-esophageal OR gastro-oesophageal OR gastric cancer) |

**2. EU Clinical Trials Register***Anbieter: European Medicines Agency*

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

| Suchstrategie  |
|--|
| (nivolumab* OR BMS-936558 OR MDX-1106 OR ONO-4538 OR BMS936558 OR MDX1106 OR ONO4538) AND (esophag* OR oesophag* OR gastro* OR gastric*) |

**3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal***Anbieter: World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

| Suchstrategie   |
|---|
| (nivolumab OR BMS-936558 OR BMS 936558 OR BMS936558 OR MDX-1106 OR MDX 1106 OR MDX1106 OR ONO-4538 OR ONO 4538 OR ONO4538) AND (esophag* OR oesophag* OR gastro* OR gastric*) |

## Anhang B Fragestellung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben

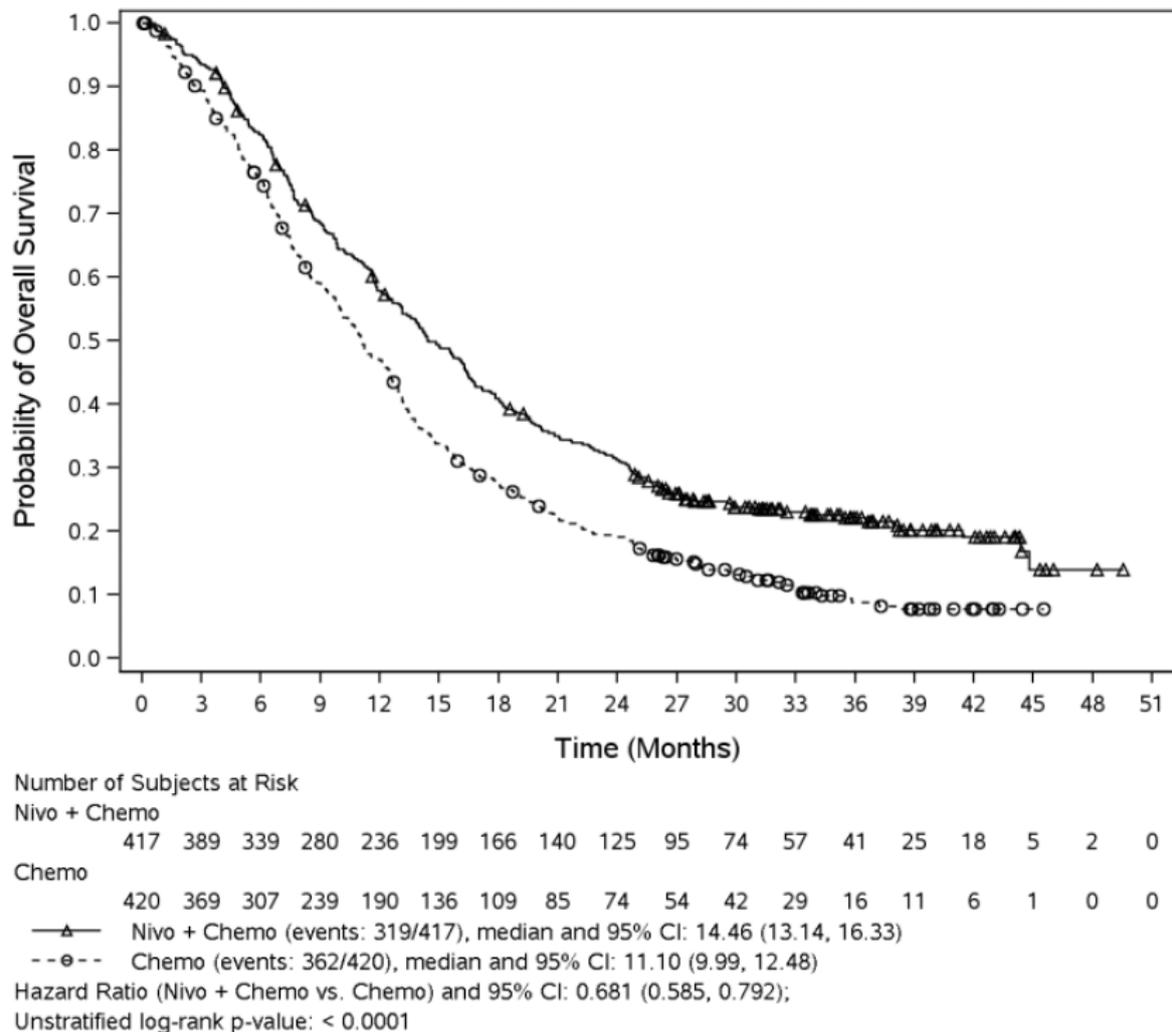


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, 3. Datenschnitt (Studie CheckMate 649), Adenokarzinome des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs

## Anhang C Fragestellung 2: Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen

Tabelle 22: Ergebnisse (Morbidität, Nebenwirkungen, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), Adenokarzinome des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (mehreseitige Tabelle)

| Studie<br>Endpunktkategorie<br>Endpunkt                      | Nivolumab +<br>Chemotherapie<br>(FOLFOX oder<br>XELOX) |   | Chemotherapie<br>(FOLFOX oder<br>XELOX) |   | Nivolumab +<br>Chemotherapie<br>(FOLFOX oder<br>XELOX) vs.<br>Chemotherapie<br>(FOLFOX oder<br>XELOX) |
|--|--|---|---|---|---|
|  | N  | Mediane Zeit bis<br>zum Ereignis in<br>Monaten<br>[95 %-KI]<br>Patientinnen und<br>Patienten mit<br>Ereignis<br>n (%) | N                                       | Mediane Zeit bis<br>zum Ereignis in<br>Monaten<br>[95 %-KI]<br>Patientinnen und<br>Patienten mit<br>Ereignis<br>n (%) |   |
| <b>CheckMate 649<br/>(1. Datenschnitt)</b>                   |  |   |   |   |   |
| <b>Morbidität</b>  |  |   |   |   |   |
| Gesundheitszustand<br>(EQ-5D VAS) <sup>b</sup>               | 369  | 34,0 [23,6; n. b.]<br>101 (27,4)  | 344                                     | 15,5 [13,9; 19,8]<br>121 (35,2)   | 0,58 [0,44; 0,76];<br>< 0,001   |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>                    |  |   |   |   |   |
| FACT-Ga  | keine verwertbaren Daten <sup>c</sup>                  |   |   |   |   |
| <i>PWB</i>   |  |   |   |   |   |
| <i>SWB</i>   |  |   |   |   |   |
| <i>EWB</i>   |  |   |   |   |   |
| <i>FWB</i>   |  |   |   |   |   |
| <i>GaCS</i>  |  |   |   |   |   |
| <b>Nebenwirkungen</b>  |  |   |   |   |   |
| UEs (ergänzend<br>dargestellt) <sup>d</sup>                  | 413  | 0,1 [0,1; 0,2]<br>412 (99,8)  | 406                                     | 0,20 [0,1; 0,3]<br>393 (96,8)   | –   |
| SUEs <sup>d</sup>  | 413  | 10,0 [7,7; 13,0]<br>214 (51,8)  | 406                                     | 13,1 [9,9; 19,7]<br>170 (41,9)  | 1,14 [0,93; 1,39];<br>0,214   |
| schwere UEs <sup>d, e</sup>                                  | 413  | 2,9 [2,5; 3,4]<br>323 (78,2)  | 406                                     | 3,3 [2,8; 4,0]<br>282 (69,5)  | 1,06 [0,91; 1,25];<br>0,457   |
| Abbruch wegen UEs <sup>d, f</sup>                            | 413  | 8,1 [6,7; 12,3]<br>201 (48,7)   | 406                                     | 17,4 [9,8; n. b.]<br>131 (32,3)   | 1,43 [1,14; 1,78];<br>0,002   |
| immunvermittelte UEs <sup>g</sup><br>(ergänzend dargestellt) | 413  | 1,5 [1,4; 1,8]<br>327 (79,2)  | 406                                     | 3,2 [2,3; 4,7]<br>244 (60,1)  | –   |
| immunvermittelte SUEs <sup>g</sup>                           | 413  | n. e.<br>55 (13,3)  | 406                                     | n. e.<br>21 (5,2)   | 2,36 [1,42; 3,90];<br>< 0,001   |
| immunvermittelte<br>schwere UEs <sup>e, g</sup>              | 413  | n. e.<br>95 (23,0)  | 406                                     | n. e.<br>50 (12,3)  | 1,69 [1,20; 2,38];<br>0,003   |

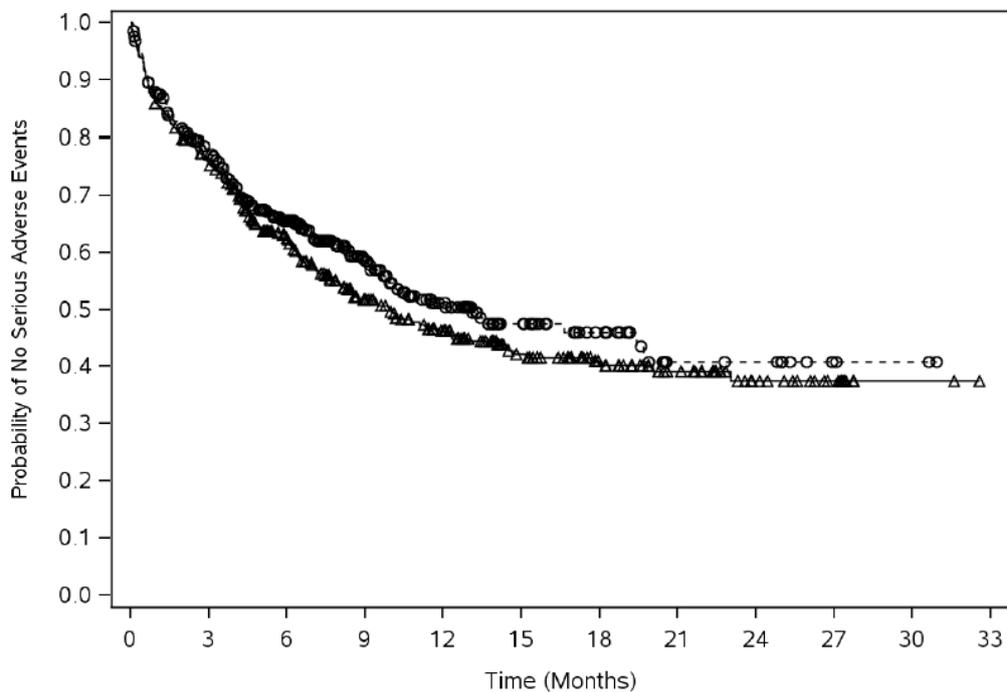
Nivolumab (Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus)

25.02.2022

Tabelle 22: Ergebnisse (Morbidität, Nebenwirkungen, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), Adenokarzinome des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (mehreseitige Tabelle)

| Studie<br>Endpunktkategorie<br>Endpunkt  | Nivolumab +<br>Chemotherapie<br>(FOLFOX oder<br>XELOX) |   | Chemotherapie<br>(FOLFOX oder<br>XELOX) |   | Nivolumab +<br>Chemotherapie<br>(FOLFOX oder<br>XELOX) vs.<br>Chemotherapie<br>(FOLFOX oder<br>XELOX) |
|--|--|---|---|---|---|
|  | N  | Mediane Zeit bis<br>zum Ereignis in<br>Monaten<br>[95 %-KI]<br>Patientinnen und<br>Patienten mit<br>Ereignis<br>n (%) | N                                       | Mediane Zeit bis<br>zum Ereignis in<br>Monaten<br>[95 %-KI]<br>Patientinnen und<br>Patienten mit<br>Ereignis<br>n (%) |   |
| <p>a. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell (bei dem Endpunkt Gesundheitszustand mit dem Wert zu Studienbeginn als Kovariate); p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils unstratifiziert</p> <p>b. Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung, definiert als eine Abnahme um 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zum Studienbeginn und ohne anschließende Verbesserung (Skalenspannweite: 0–100).</p> <p>c. keine verwertbaren Daten, zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.2.2 zu „Auswertungen zu den patientenberichteten Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität“</p> <p>d. ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung</p> <p>e. operationalisiert als CTCAE-Grad <math>\geq 3</math></p> <p>f. Abbruch mindestens eines Wirkstoffs</p> <p>g. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung der pU spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt spezifische unerwünschte Ereignisse („select UE“).</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EWB: emotionales Wohlbefinden;<br/>           FACT-Ga: Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FOLFOX: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin; FWB: funktionales Wohlbefinden; GaCS: Gastric Cancer Subscale; HR: Hazard Ratio;<br/>           k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PWB: körperliches Wohlbefinden; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;<br/>           SWB: soziales Wohlbefinden; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; XELOX: Capecitabin + Oxaliplatin</p> |  |   |   |   |   |

### Anhang D Fragestellung 2: Ergänzende Darstellung von Kaplan-Meier-Kurven für Endpunkte der Endpunktkategorie Nebenwirkungen



Number of Subjects at Risk

Nivo + Chemo

413 307 218 149 110 74 53 36 19 10 2 0

Chemo

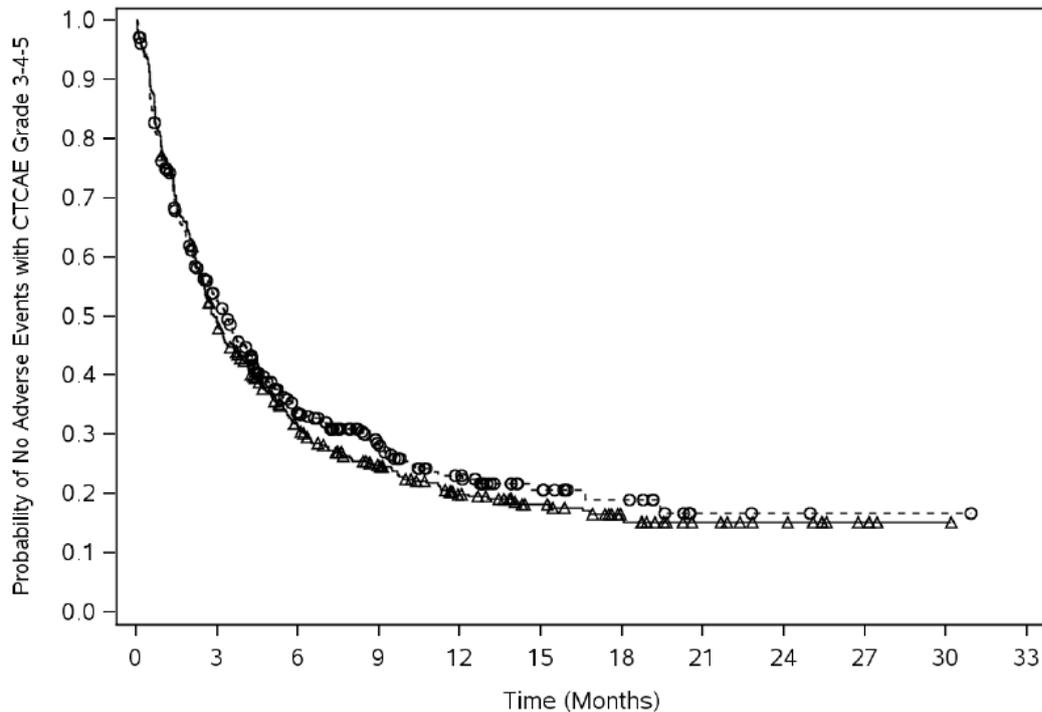
406 293 203 119 71 40 26 10 9 3 2 0

—▲— Nivo + Chemo (events: 214/413), median and 95% CI: 9.99 (7.66, 13.01)

- -○- - Chemo (events: 170/406), median and 95% CI: 13.11 (9.89, 19.68)

Hazard Ratio (Nivo + Chemo vs. Chemo) and 95% CI: 1.136 (0.928, 1.390)

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs, 1. Datenschnitt (Studie CheckMate 649), Adenokarzinome des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs



Number of Subjects at Risk

Nivo + Chemo

413 199 112 76 50 36 23 14 10 4 1 0

Chemo

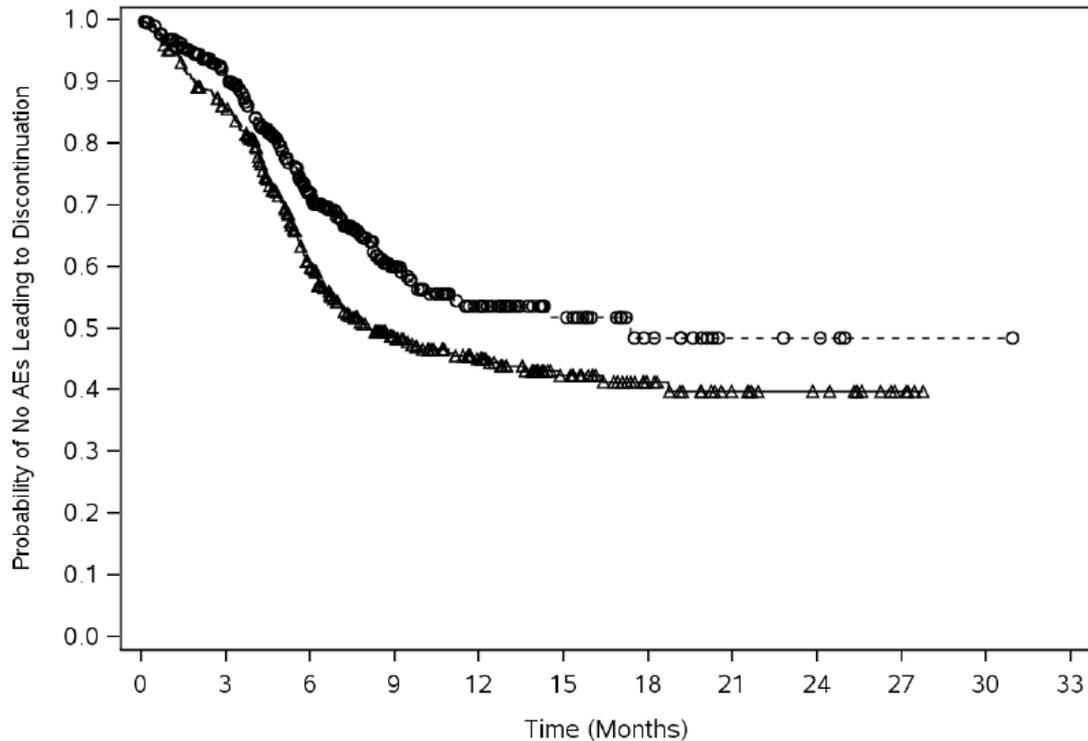
406 198 102 57 36 19 12 3 2 1 1 0

—▲— Nivo + Chemo (events: 323/413), median and 95% CI: 2.89 (2.53, 3.38)

- -○- - Chemo (events: 282/406), median and 95% CI: 3.32 (2.79, 4.01)

Hazard Ratio (Nivo + Chemo vs. Chemo) and 95% CI: 1.062 (0.905, 1.246)

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs, 1. Datenschnitt (Studie CheckMate 649), Adenokarzinome des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs



Number of Subjects at Risk

Nivo + Chemo

413 342 200 116 83 51 29 17 12 4 0 0

Chemo

406 331 193 91 52 27 13 5 4 1 1 0

—▲— Nivo + Chemo (events: 201/413), median and 95% CI: 8.08 (6.74, 12.29)

--○-- Chemo (events: 131/406), median and 95% CI: 17.38 (9.76, N.A.)

Hazard Ratio (Nivo + Chemo vs. Chemo) and 95% CI: 1.425 (1.143, 1.777)

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs, 1. Datenschnitt (Studie CheckMate 649), Adenokarzinome des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs

**Anhang E Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)****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“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. 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“ (Version 03/2020) 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 Medizinproduktehersteller

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 Medizinproduktehersteller 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?